

**UNIVERSIDADE ESTADUAL NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS AGROPECUÁRIAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**SHEILA NOGUEIRA RIBEIRO**

**CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM CÃO: AVALIAÇÃO DOS  
EFEITOS E EFETIVAÇÃO DA TÉCNICA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ**

**MAIO 2012**

**SHEILA NOGUEIRA RIBEIRO**

**CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM CÃO: AVALIAÇÃO DOS  
EFEITOS E EFETIVAÇÃO DA TÉCNICA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal, na área de concentração de Sanidade Animal.

**Orientador: Prof. Dr. André Lacerda de Abreu Oliveira**

**Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Jorge Logullo de Oliveira**

**CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ**

**MAIO 2012**

**SHEILA NOGUEIRA RIBEIRO**

**CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM CÃO: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS E EFETIVAÇÃO DA TÉCNICA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal, na área de concentração de Sanidade Animal.

Aprovada em 12 de Maio do ano de 2012

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Carlos Jorge Logullo de Oliveira (Doutor em Química Biológica) - UENF

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Marta Fernanda Albuquerque da Silva (Doutora em Clínica Cirúrgica Veterinária) - UFRRJ

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Paula Alessandra Di Filippo (Pós-Doutorado em Cirurgia Veterinária) – UENF

---

Prof. Dr. André Lacerda de Abreu Oliveira (Doutor em Cirurgia Geral) - UENF

## RESUMO

A realização de cirurgias intracardíacas que exijam maior tempo transoperatório, como a correção da comunicação interventricular, estenose pulmonar, ou estenose subaórtica e algumas valvuloplastias, além do transplante cardíaco, somente são possíveis mantendo-se o paciente em circulação extracorpórea (CEC). Apesar de ser uma técnica já estabelecida e amplamente aplicada na medicina humana, ainda existem avanços a serem alcançados em ambas as áreas, sendo que na medicina veterinária ainda precisa ser aperfeiçoada ou adaptada, devido a isto, o presente trabalho foi conduzido com o objetivo de avaliar a técnica de circulação extracorpórea em cães. O presente experimento utilizou quatro cães, sem raça definida, e em condições satisfatórias para a realização da pesquisa. Os animais foram submetidos à anestesia e realizados monitoramentos e coletas sanguíneas padrões do experimento (T0). Após este período, os animais foram submetidos a esternotomia mediana, canulação da artéria aorta e veias cava cranial e caudal e conexão à máquina de CEC, mantidos por um período de 30 minutos (T1), sendo então desconectados da mesma, permanecendo por 30 minutos em processo de reperfusão pós-CEC (T2), seguidos de uma hora de reperfusão (T3), sendo então eutanasiados. Avaliou-se os seguintes parâmetros: pressão arterial média, pressão venosa central, oxigenação ( $SAO_2$ ), capnografia ( $ETCO_2$ ), equilíbrio ácido-básico (pH e  $HCO_3$ ), frequência cardíaca, frequência respiratória (FR), lactato sérico,  $PvO_2$  (oxigenação),  $PvCO_2$  (ventilação), hematócrito, CHCM, contagem de leucócitos totais, contagem de plaquetas, avaliação anátomo-histopatológica do cérebro, coração, pulmão e rins. Foram observadas alterações significativas na oxigenação ( $SAO_2 / PvO_2$ ) e ventilação ( $PvCO_2$ ), na FR, lactato sérico, hematócrito e contagem plaquetária, além de alterações significativas em tecido pulmonar, cardíaco e renal. Devido a estes fatores, conclui-se que a CEC é uma técnica possível de ser aplicada a cães, porém ainda existem algumas adaptações que devem ser realizadas a fim de evitar que as alterações decorrentes da CEC não ocasionem danos graves ao organismo animal.

Palavras-chave: Cães, circulação extracorpórea, cardiologia veterinária, cirurgia.

## ABSTRACT

The intracardiac surgeries that require more time, as the correction of ventricular septal defect, pulmonary stenosis, or subaortic stenosis and some valvuloplasties, and heart transplantation, are only possible by keeping the patient on cardiopulmonary bypass (CPB). Although it is a technique already established and widely applied in human medicine, there are still improvements to be achieved in both areas. The present study was conducted with the objective of evaluating the technique of cardiopulmonary bypass in dogs. This technique was used in four mongrel dogs in good health conditions for experimental purposes. The animals were anesthetized and monitored for diverse parameters and blood samples were collected for analyses (T0). After this, the animals underwent median sternotomy, cannulation of the aorta and vena cava cranial and caudal and connection to the CPB machine, kept for a period of 30 minutes (T1) and then disconnected, staying for 30 minutes reperfusion process in post-CPB (T2), followed by one hour of reperfusion (T3), and then euthanized. We evaluated the following parameters: mean arterial pressure, central venous pressure, oxygenation (SAO<sub>2</sub>), capnography (ETCO<sub>2</sub>), acid-base balance (pH and HCO<sub>3</sub>), heart rate, respiratory rate, serum lactate, PvO<sub>2</sub> (oxygenation), PvCO<sub>2</sub> (ventilation), hematocrit, MCHC, white blood cell count, platelet count, anatomical and histopathological evaluation of the brain, heart, lungs and kidneys. There were significant changes in oxygenation(SAO<sub>2</sub> / PvO<sub>2</sub>) and ventilation (PvCO<sub>2</sub>), in lactate levels, hematocrit and total platelets, as well as significant changes in lung tissue, heart and kidney. Due to these factors, we conclude that CPB is a possible technique to be applied to dogs, but there are still some adjustments that must be done to prevent serious harm to the animal organism due to CPB.

Key words: Dogs, cardiopulmonary bypass, veterinary cardiology, surgery.

**A Deus que sempre me sustentou em todos os momentos, inclusive os de necessidade emocional e física. E à minha família, que sempre me ofereceu todo o apoio e confiança necessários.**

**Ao Leonardo Sidney Knupp,  
meu amor, que sempre esteve  
ao meu lado, mesmo que  
distante, e nunca me deixou  
esmorecer, ou até mesmo  
desistir desta caminhada.**

## ARGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. André Lacerda de Abreu Oliveira, por ter aceitado minha orientação, até mesmo sem ter me conhecido previamente, depositando a confiança de um projeto de tamanha proporção e impacto.

Ao Prof. Dr. Carlos Jorge Logullo de Oliveira, que aceitou ser meu co-orientador, mesmo sendo de uma área bem distinta da qual está habituado, por ter me feito integrante de sua equipe de pesquisa, me acolhido em seu laboratório e com muita paciência me ensinado preceitos laboratoriais considerados básicos para ele, mas sempre me dando apoio, incentivo e um sorriso estampado na face.

À equipe de cirurgiões veterinários que integrou este projeto, que muito me auxiliaram durante seu desenvolvimento e que sem os quais não seria possível esta realização.

Ao departamento de Patologia da UENF, mais especificamente ao médico veterinário Rafael Medina Mansur, pelo auxílio na realização de todo o estudo histopatológico desta dissertação.

Ao departamento de Patologia Clínica, destacando o médico veterinário Anderson Barros e o biólogo Josias Machado, que auxiliaram nas análises hematológicas. E ainda pelas palavras de apoio e sabedoria sempre oferecidas pelo Josias.

Ao departamento de Anestesiologia da UENF, sem os quais nenhuma cirurgia poderia ter sido realizada, tanto com relação à anestesia, quanto ao pós-operatório.

Às minhas amigas, em especial Daniela Fantini Vale e Mônica Jorge Luz que além de terem me auxiliado com o suporte técnico, se mantiveram sempre ao meu lado, em todos os momentos, demonstrando a verdadeira amizade. Lembrando ainda de Lívia Gomes Amaral, que além de todo este suporte, ainda dividiu comigo a moradia, as frustrações e alegrias destes dois anos. Sentirei muita falta de vocês.

Aos alunos de iniciação científica, extensão e estagiários do hospital veterinário da UENF, que me ajudaram com o trato dos animais durante todo o projeto.

Aos funcionários do hospital veterinário, que auxiliaram na manutenção da organização do hospital durante todo o projeto.

A Capes, que forneceu o auxílio financeiro durante todo o meu mestrado, sem o qual não seria possível eu realizar este sonho.

A todos que participaram de toda a minha trajetória, que de maneira direta ou indireta tiveram participação nesta conquista.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Artéria femoral canulada e conectada a uma torneira de três vias, equipo de soro e manômetro, permitindo monitoramento constante de pressão arterial média invasiva.....31
- Figura 2 - Cateterização da veia jugular, de forma percutânea, com um cateter de poliuretano de lume duplo, fixado na pele com fio de nylon 2-0, conectado a um equipo de soro, mantendo-se monitoramento contínuo da pressão venosa central (PVC).....32
- Figura 3 - Acesso intratorácico, incidindo-se na linha média torácica, por toda extensão do esterno, sobre pele, subcutâneo e musculatura com bisturi elétrico monopolar.....33
- Figura 4 - Preparação para o acesso aos grandes vasos cardíacos com exposição do mediastino anterior e abertura do saco pericárdico, fixando-se o mesmo às paredes torácicas.....34
- Figura 5 - Canulação da artéria aorta, veia cava cranial e veia cava caudal para a realização da circulação extracorpórea (CEC) em cão.....34
- Figura 6 - Máquina de circulação extracorpórea tipo roller-pump – Braile Biomédica; podem-se observar bombas de rolete, reservatório venoso e oxigenador de membranas pediátrico.....35
- Figura 7 - Oxigenador de membrana – Braile Biomédica, em funcionamento durante circulação extracorpórea (CEC) efetuada por 30 minutos em cão, com uma hora de reperusão.....36
- Figura 8 - Fotomicrografia de corte histológico do encéfalo do animal 1, demonstrado edema perivascular em encéfalo (setas). H/E. Aumento de 200X.....61
- Figura 9 - Fotomicrografia de corte histológico do tecido cardíaco do animal 1, demonstrando edema entre fibras musculares cardíacas. H/E. Aumento de 200X .....61
- Figura 10 - Fotomicrografia de corte histológico do tecido pulmonar do animal 1, demonstrando hemácias e fibrina em espaço aéreo. H/E. Aumento de 100X.....62

- Figura 11 - Fotomicrografia de corte histológico do tecido pulmonar do animal 1, demonstrando presença de hemácias e fibrina em espaço aéreo. H/E. Aumento de 400X.....62
- Figura 12 - Fotomicrografia de corte histológico do tecido renal do animal 1, demonstrando degeneração hidrópica de seguimentos tubulares renais (setas). H/E. Aumento de 400X.....63
- Figura 13 - Fotomicrografia de corte histológico do encéfalo do animal 2, demonstrado edema perivascular e foco de microhemorragia. H/E. Aumento de 200X.....63
- Figura 14 - Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 2, demonstrado hemácias e infiltrado inflamatório misto entre os miocardiócitos (seta). H/E. Aumento de 400X.....64
- Figura 15 - Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 2, demonstrado hemorragia subendocárdica. H/E. Aumento de 100X.....64
- Figura 16 - Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 2, demonstrado edema entre fibras cardíacas. H/E. Aumento de 100X.....65
- Figura 17 - Fotomicrografia de corte histológico pulmonar do animal 2, demonstrado atelectasia e pneumonia intersticial crônica. H/E. Aumento de 100X.....65
- Figura 18 - Fotomicrografia de corte histológico renal do animal 2, demonstrado glomerulonefrite membranosa (seta branca), degeneração hidrópica (seta azul) e congestão (seta preta). H/E. Aumento de 400X.....66
- Figura 19 - Fotomicrografia de corte histológico do encéfalo do animal 3, demonstrado moderado edema perivascular. H/E. Aumento de 100X.....66
- Figura 20 - Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 3, demonstrado hemorragia subendocárdica e miocárdica. H/E. Aumento de 100X.....67
- Figura 21 - Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 3, demonstrado edema entre fibras musculares cardíacas. H/E. Aumento de 200X.....67
- Figura 22 - Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 3, demonstrado infiltrado inflamatório linfoplasmocitário em pericárdio (seta branca) e

	necrose de miocardiócitos (seta preta). H/E. Aumento de 400X.....	68
Figura 23 -	Fotomicrografia de corte histológico pulmonar do animal 3, demonstrado atelectasia (seta) e infiltrado inflamatório, causando espessamento de septo. H/E. Aumento de 200X.....	68
Figura 24 -	Fotomicrografia de corte histológico pulmonar do animal 3, demonstrado : presença de muco no interior de bronquíolos (hiperplasia mucípara). H/E. Aumento de 400X.....	69
Figura 25 -	Fotomicrografia de corte histológico renal do animal 3, demonstrado infiltrado inflamatório intersticial (seta branca), fibrose e cilindros hialinos (setas pretas). H/E. Aumento de 200X.....	69
Figura 26 -	Fotomicrografia de corte histológico do encéfalo do animal 4, demonstrado edema e microhemorragia em encéfalo (seta). H/E. Aumento de 100X.....	70
Figura 27 -	Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 4, demonstrado edema entre fibras cardíacas. H/E. Aumento de 100X.....	70
Figura 28 -	Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 4, demonstrado acentuada hemorragia subendocárdica. H/E. Aumento de 100X.....	71
Figura 29 -	Fotomicrografia de corte histológico pulmonar do animal 4, demonstrado hemácias no interior de bronquíolo. H/E. Aumento de 100X.....	71
Figura 30 -	Fotomicrografia de corte histológico pulmonar do animal 4, demonstrado espessamento de septos interalveolares devido a infiltrado inflamatório mononuclear (setas). H/E. Aumento de 100X.....	72
Figura 31 -	Fotomicrografia de corte histológico renal do animal 4, demonstrado extravasamento de conteúdo proteico no espaço capsular (seta). H/E. Aumento de 200X.....	72
Figura 32 -	Fotomicrografia de corte histológico renal do animal 4, demonstrado moderada nefrite intersticial (seta). H/E. Aumento de 100X.....	73

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 - Avaliação histopatológica de fragmentos de encéfalo de cães submetidos a 30 minutos de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC.....57
- Quadro 2 - Avaliação histopatológica de fragmentos cardíacos de cães submetidos a 30 minutos de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC.....58
- Quadro 3 - Avaliação histopatológica de fragmentos pulmonares de cães submetidos a 30 minutos de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC.....59
- Quadro 4 - Avaliação histopatológica de fragmentos renais de cães submetidos a 30 minutos de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC.....60

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1a -	Avaliação da pressão arterial média (PAM) em milímetros de mercúrio (mmHg), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	40
Tabela 1b -	Avaliação da pressão venosa central (PVC) em centímetros de água, de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	41
Tabela 2a -	Avaliação da oximetria através da saturação arterial de oxigênio (SAO <sub>2</sub> ) em porcentagem (%), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	42
Tabela 2b -	Avaliação da capnografia pela medida do CO <sub>2</sub> ao final da expiração (ETCO <sub>2</sub> ), em mmHg, de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	43
Tabela 3a -	Avaliação do equilíbrio ácido-básico pelo pH venoso de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	44
Tabela 3b -	Avaliação do equilíbrio ácido-básico através do bicarbonato (HCO <sub>3</sub> ) em sangue venoso (mmol/l) de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	45
Tabela 4 -	Avaliação frequência cardíaca (FC), em batimentos por minutos (bpm), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	46
Tabela 5 -	Avaliação da frequência respiratória (FR), em movimentos por minutos (mpm), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	47
Tabela 6 -	Avaliação da temperatura retal (TR), em grau Celsius (°C), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	48
Tabela 7 -	Avaliação do lactato sérico em sangue venoso (mmol/l) de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	49

Tabela 8 -	Avaliação da oxigenação pela pressão parcial de oxigênio em sangue venoso (PvO <sub>2</sub> ), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	50
Tabela 9 -	Avaliação da oxigenação através da pressão parcial de dióxido de carbono em sangue venoso (PvCO <sub>2</sub> ), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	51
Tabela 10 -	Avaliação bioquímica, pré-operatória, dos cães submetidos a 30 minutos de CEC.....	52
Tabela 11a -	Avaliação do hematócrito em %, de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	53
Tabela 11b -	Avaliação da concentração de hemoglobina corpuscular média em % de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	54
Tabela 11c -	Avaliação da contagem de leucócitos totais, por microlitro (μl) de sangue, de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	55
Tabela 11d -	Avaliação da contagem plaquetária (x10 <sup>3</sup> /μl) de sangue, de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.....	56

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO.....</b>	<b>20</b>
2.1	GERAIS.....	20
2.2	ESPECÍFICOS.....	20
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
3.1	BREVE HISTÓRICO.....	21
3.2	EVOLUÇÃO DA CIRURGIA CARDÍACA VETERINÁRIA.....	24
3.3	CIRCUITO EXTRACORPÓREO.....	25
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>29</b>
4.1	LOCAL.....	29
4.2	ANIMAIS.....	29
4.3	PROTOCOLO ANESTÉSICO E MONITORAMENTO.....	29
4.4	ENSAIO DA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA.....	33
4.5	ANÁLISE DA COAGULAÇÃO.....	37
4.6	ANÁLISES BIOQUÍMICAS.....	38
4.7	ANÁLISE HEMOGASOMÉTRICA.....	38
4.8	ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA.....	38
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
5.1	AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA E PRESSÃO VENOSA CENTRAL.....	40
5.2	AVALIAÇÃO DA OXIMETRIA DE PULSO E CAPNOGRAFIA.....	42

5.3	AVALIAÇÃO DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO.....	44
5.4	AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	46
5.5	AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA.....	47
5.6	AVALIAÇÃO DA TEMPERATURA RETAL.....	48
5.7	AVALIAÇÃO DO LACTATO SÉRICO.....	49
5.8	AVALIAÇÃO DA OXIGENAÇÃO.....	50
5.9	AVALIAÇÃO DA VENTILAÇÃO.....	51
5.10	AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA.....	52
5.11	AVALIAÇÃO DO HEMOGRAMA.....	53
5.12	ANATOMIA PATOLÓGICA.....	57
5.12.1	<b>Avaliação macroscópica.....</b>	<b>57</b>
5.12.2	<b>Avaliação Histopatológica.....</b>	<b>57</b>
6	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>74</b>
6.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	74
6.2	AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS.....	75
7	<b>DESAFIOS.....</b>	<b>84</b>
8	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>84</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>85</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A cirurgia torácica anteriormente à década de 70 era um procedimento excepcionalmente realizado na medicina veterinária e quando ocorria, tinha prognóstico altamente desfavorável. A partir da década de 80, houve maior interesse na área veterinária sobre as possíveis correções cirúrgicas que poderiam ser realizadas em processos patológicos cardíacos. Este fato ocorreu, principalmente devido aos avanços dos métodos diagnósticos, além de terem se tornado mais acessíveis à clínica de pequenos animais, ainda estavam associados à capacitação técnica cada vez maior dos médicos veterinários.

Algumas intervenções cirúrgicas, a partir de então, vêm sendo relatadas com resultados satisfatórios, como a correção da tetralogia de Fallot (FREITAS et al., 2003), correção da persistência do ducto arterioso (BUREAU et al., 2005) e correção de comunicação interatrial (FREITAS et al., 2005). Porém, a realização de cirurgias intracardíacas que exijam maior tempo transoperatório, como a correção da comunicação interventricular, estenose pulmonar, ou estenose subaórtica e algumas valvuloplastias, além do transplante cardíaco, somente são possíveis mantendo-se o paciente em circulação extracorpórea (CEC), pois o cirurgião necessita intervir sem perda excessiva de sangue e por um período de tempo superior aos cinco minutos estabelecidos através da “inflow occlusion”. Além desses fatores, outra vantagem da CEC é a manutenção do coração parado e vazio durante todo o ato cirúrgico, facilitando o procedimento.

Devido aos altos custos e principalmente a dificuldades técnicas, atualmente a cirurgia cardíaca veterinária é realidade principalmente em hospitais veterinários de renomadas faculdades, como por exemplo, o da “*Clorado State University*”, e o da “*Michigan State University*”. Ainda assim, sua aplicação na rotina veterinária é bem restrita, principalmente com relação às cirurgias que necessitam de CEC. No Brasil, a aplicação da CEC na rotina médica veterinária ainda não foi alcançada com êxito por ser um procedimento oneroso e devido à alta mortalidade que ocasiona (FREITAS, 2004), além da necessidade de uma grande equipe capacitada na área.

Apesar de ser uma técnica já estabelecida e amplamente aplicada na medicina humana, ainda existem avanços a serem alcançados em ambas as áreas, sendo que na medicina veterinária ainda precisa ser aperfeiçoada ou adaptada, devido a isto, o presente trabalho foi conduzido com o objetivo de avaliar a técnica de circulação extracorpórea em cães.

## 2 OBJETIVO

### 2.1 GERAL

Estabelecer um protocolo para a circulação extracorpórea em cão, com intuito de avaliar seus efeitos no pós-operatório imediato de cães, almejando sua aplicação na rotina veterinária.

### 2.2 ESPECÍFICO

- Monitorar os animais experimentais.
- Analisar parâmetros hematológicos, bioquímicos, a função plaquetária e a coagulação durante o período transoperatório.
- Verificar valores hemogasométricos, de pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC) e de eletrocardiograma.
- Realizar dosagens de lactato desidrogenase.
- Analisar possíveis alterações decorrentes da circulação extracorpórea no cérebro, coração, pulmão e rins através de exames histopatológicos.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 BREVE HISTÓRICO

A cirurgia torácica teve longo período de estagnação em relação a outras, devido às complexas características específicas do tórax e órgãos afins. Com relação ao coração, ainda havia maiores obstáculos devido sua significância como estrutura intocável na constituição físico-espiritual do corpo. Porém, o avanço científico do século XX desmistificou o coração como sede da alma, colocando-o em um patamar hierárquico não muito distante dos demais órgãos do corpo, desde então, o progresso tem sido vertiginoso (BRAILE, GODOY, 1996).

As primeiras cirurgias cardíacas com sucesso foram realizadas a céu fechado, no princípio do século XX pelo Dr. Robert E. Gross, com a correção da persistência de canal arterial em 1938. Em 1951, Dodrill conseguiu correção cirúrgica de coarctação de aorta em três pacientes mais idosos e todos sobreviveram à correção cirúrgica. Em 1957, os Drs. Crafoord, Norbeg e Senning (1957), na Suécia, e Robert Gross, em Boston, relataram reparo bem sucedido da coarctação de aorta. Outras cirurgias também obtiveram destaque, como a tetralogia de Fallot, estenose valvar pulmonar e as valvopatias, como a estenose valvar aórtica e mitral (STEPHENSON et al., 2002).

O desenvolvimento da circulação extracorpórea sofreu atraso significativo durante o período da Segunda Guerra Mundial, porém em 1946, com auxílio de engenheiros, Dr. Gibbon construiu uma nova máquina, bastante sofisticada e com controles de temperatura, nível e fluxo, ocorrendo inicialmente uma mortalidade de 80%, principalmente por embolismo aéreo (NAEF, 1990).

Na tentativa de construir um oxigenador mais adequado, Dennis et al. (1951), da Universidade de Minnesota, observaram que quando era realizada a injeção de oxigênio diretamente no sangue a oxigenação era boa, porém formava-se grande quantidade de espuma. Passando a utilizar cilindros verticais em rotação, o pesquisador conseguiu promover a oxigenação do sangue sem produzir muitas bolhas. No entanto, o aparelho desenvolvido apresentou-se de difícil funcionamento,

esterilização e limpeza. Embora demonstrassem a redução de hemólise, outras mudanças drásticas continuaram a ocorrer no sangue de cães em experimentação, como perda de plasma, redução das plaquetas e leucócitos, seguidos de hemorragia intestinal e morte do animal (WILSON, 1989).

A primeira cirurgia cardíaca a céu aberto, realizada com sucesso só aconteceu em 1952, quando o Dr. F. John Lewis corrigiu uma comunicação interatrial de dois centímetros de diâmetro, sob visão direta, com interrupção do fluxo nas cavas e hipotermia corporal moderada (26°C), em uma criança de cinco anos de idade, no Hospital da Universidade de Minnesota (EUA), porém já notava-se a necessidade da criação de uma máquina que efetuasse a substituição do coração e pulmão funcionalmente, para que o acesso aos mesmos fosse facilitado (LILLEHEI, 1994).

A máquina coração-pulmão foi utilizada pela primeira vez com sucesso em uma cirurgia cardíaca a céu aberto em maio de 1953 pelo médico americano John Heysham Gibbon Jr., sendo realizada em uma paciente de 18 anos de idade com comunicação interatrial, confirmada por cateterismo cardíaco. Sua comunicação interatrial foi corrigida, sendo o tempo na máquina coração-pulmão de 26 minutos e a paciente se recuperou sem intercorrências (HEDLUND, 2001).

No Brasil, a utilização da CEC iniciou em 1955 com o professor Dr. Hugo João Felipozzi que liderou as pesquisas culminando na construção da primeira máquina de CEC produzida no Brasil. No mesmo ano, foi realizada a primeira operação cardíaca a céu aberto sobre a valva pulmonar, com uso de um dispositivo de circulação extracorpórea, fazendo desvio seletivo do coração direito com a bomba Sigmamotor e fluxo diminuído, segundo o princípio do “Azigos-Factor” estabelecido por Andreasen e Watson (1953), usando o pulmão autólogo para oxigenação (STEPHENSON et. al, 2002). No ano seguinte, o primeiro paciente foi operado com acesso às cavidades cardíacas sob circulação extracorpórea total (COSTA, 1998).

Em 1957, já com o pleno desenvolvimento dos equipamentos de CEC, iniciaram-se as cirurgias cardíacas de forma rotineira no Brasil, com correções de tetralogia de Fallot, com utilização do acesso intracardíaco através do átrio direito; correções de formas parciais de canal atrioventricular; estenoses aórticas congênitas entre outras (FELIPOZZI et al, 1958). Até o final de 1959, foram estudados, no Instituto Sabbado

D'Angelo, 1000 casos de cardiopatias congênitas. Destes, 345 foram operados com uso da CEC, ocorrendo 11 (3,2%) óbitos hospitalares. No grupo de cardiopatias adquiridas, foram operados 96 casos, com cinco (5,2%) óbitos hospitalares (GOMES et al., 2005).

O reparo das lesões valvares ou substituições por próteses com auxílio da circulação extracorpórea iniciou-se em 1955. O Dr. Dwight Harken, um dos primeiros no tratamento da estenose mitral, implantou, pela primeira vez, uma prótese aórtica em posição subcoronária, em 10 de março de 1960 (HARKEN, 1989). A cirurgia realizada por Dr. Albert Starr, marcou o início de uma nova era no tratamento das valvulopatias, pois sua prótese desenvolvida em conjunto com um engenheiro aposentado, Lowell Edwards, na Universidade de Oregon, foi implantada com sucesso em posição mitral. A prótese, que passou a ser conhecida por Starr-Edwards, tornou-se popular e, em 1967, mais de 2000 já haviam sido implantadas. Desde então, outros tipos de próteses foram desenvolvidas (STARR, EDWARDS, 1961; PLUTH, 1991; KHAN, 1996; MATTHEWS, 1998).

Em 1960, Richard Lower e Norman Shumway estabeleceram a técnica usada até os dias de hoje no transplante cardíaco, no entanto a primeira tentativa em humanos foi relatada em 1964, por Hardy, na Universidade do Mississippi. Porém, pela ausência de doadores humanos, foi transplantado o coração de um chimpanzé, e não foi alcançado sucesso (PRATES, 1999).

A primeira cirurgia de transplante de humano, para humano, foi realizada por Dr. Christiaan Bernard, em Capetown, África do Sul, dia três de dezembro de 1967 (HALLER, CERRUTI, 1968). Após o sucesso da cirurgia, 101 transplantes cardíacos foram realizados, apenas no primeiro ano seguinte, por 58 grupos distintos, em todo mundo. No entanto, houve muitos resultados insatisfatórios, devido à rejeição e à infecção, o que resultou em um decréscimo no número de transplantes nos anos seguintes (PRATES, 2010). Em 1980, a ciclosporina, descoberta e desenvolvida pelos pesquisadores do Laboratório Sandoz, na Suíça em 1970, passou a ser usada na Stanford University. Estes fatores voltaram a estimular o reinício das pesquisas em diversos centros (WHITING, SIMPSON, 1983).

Em 1957, Akutsu e Kolff, na Cleveland Clinic, desenvolveram e implantaram experimentalmente, pela primeira vez, um coração artificial em um cão, com sobrevida

de 90 minutos (AKUTSU, KOLFF, 1958). O primeiro implante em humanos foi realizado por Denton Cooley, em Houston, em 1969, com um modelo desenvolvido por Domingos Liotta. O coração foi implantado como ponte para um transplante de coração, que foi realizado 64 horas após, porém o paciente veio a óbito 32 horas após o transplante, por infecção respiratória (COOLEY et al., 1969). O primeiro implante total e permanente, desenvolvido por Jarvik, foi realizado por DeVries, na Universidade de Utha, em 1982. Em 1985, já haviam ocorrido quatro implantes, porém apenas um sobreviveu por 620 horas (DEVRIES, 1988).

Desde o desenvolvimento da máquina de circulação extracorpórea, muitos avanços foram obtidos no tratamento cirúrgico das doenças cardiovasculares, diversas cirurgias antes consideradas impossíveis, hoje são rotineiras, citando um exemplo clássico, tem-se o transplante cardíaco (FRAZIER et al., 2008). De semelhante modo à medicina humana, a veterinária tende a evoluir com a implementação da CEC.

### 3.2 EVOLUÇÃO DA CIRURGIA CARDÍACA VETERINÁRIA

O primeiro trabalho a respeito da CEC publicado em uma revista veterinária foi o de Pullen, Gourley e Rhode Jr. (1973), que fizeram uma comparação entre o uso do oxigenador de bolhas e a circulação cruzada em cães. Outros relatos científicos com a utilização de cães como modelo experimental, ocorreram por Shiang et al. (1982), avaliando-se o *prime* não sanguíneo e por Spackman et al. (1985) comparando-se a solução cardioplégica sanguínea com a cristalóide. Estudos continuaram a ser desenvolvidos em cães, porém em sua maioria realizados por médicos humanos e como tais, enfocando sua aplicabilidade na própria espécie.

Devido à ótima adaptação do homem à CEC, poucas modificações ocorreram na técnica de perfusão do organismo. As máquinas evoluíram e foram desenvolvidos novos modelos de oxigenadores, porém o princípio é o mesmo desde 1950 (KURUSZ, 2003). Atualmente na medicina veterinária, tanto o equipamento quanto o material utilizado na implantação da CEC é o mesmo utilizado na medicina humana, sem qualquer modificação (HOLMBERG, 1998).

Os primeiros relatos de correções cirúrgicas intratorácicas, por médicos veterinários, foram direcionados à avaliação das técnicas de parada circulatória temporária (KWASNICKA et al., 2000; STOPIGLIA et al., 2001; GARCIA et al., 2005; ANDRADE et al., 2006; GARCIA et al., 2006; MINGRONE et al., 2006), correções cirúrgicas da persistência do ducto arterioso (STOPIGLIA et al., 2004) e correção de comunicação interatrial (FREITAS et al., 2005), além de estudos relacionados a pneumonectomia (SIMÕES et al., 2005; SIMÕES et al., 2007; IRINO et al., 2009).

Algumas doenças cardíacas congênitas têm o tratamento cirúrgico já considerado rotineiro, como a persistência do ducto arterioso e a persistência do quarto arco aórtico direito (HUNT, 2005). No entanto, para a correção cirúrgica de outras afecções como defeitos no septo atrial e ventricular, estenose pulmonar e aórtica, tetralogia de Fallot e doenças valvares, se faz necessária a utilização da técnica de circulação extracorpórea (KLEMENT et al., 1987).

Apesar das intercorrências que podem ocorrer devido à utilização de CEC, como a hemólise, hemorragia, oclusão microvascular, hipocalcemia (SANT'ANA, LUCCHESI, 1994), trombocitopenia e acidose metabólica sistêmica (KIRKLIN, KIRKLIN, 1990) alguns estudos apontam a técnica como viável de ser aplicada em cães (KLEMENT et al., 1987; ORTON, 1994; ORTON et al., 2001; CAKIR et al., 2003; FREITAS, 2004; ORTON et al., 2005) e em felinos (BROURMAN et al., 2003; UECHEI et al., 2011).

### 3.3 CIRCUITO EXTRACORPÓREO

Os circuitos da circulação extracorpórea podem ser simplificados definidos como o conjunto de tubos e conectores, oxigenador, bombas propulsoras e o paciente (GALLETTI, BRECHER, 1962; REED et al., 1988). Existe uma grande variedade de desenhos para o circuito, algumas estão relacionadas às necessidades especiais de certos procedimentos cirúrgicos, enquanto outras são decorrentes de preferências individuais do perfusionista ou da equipe (REED et al., 1988).

No circuito básico da perfusão, o sangue é drenado do átrio direito (uma cânula) ou das veias cava cranial e caudal (duas cânulas), por gravidade e sifonagem, para o reservatório venoso dos oxigenadores de membranas. Nos oxigenadores de

membranas, o sangue do reservatório venoso é impulsionado pela bomba arterial através do compartimento das membranas onde, por difusão, capta o oxigênio e elimina o dióxido de carbono. Da saída arterial do oxigenador de membranas, o sangue continua o seu percurso pela linha arterial, até a cânula introduzida na aorta ascendente ou, opcionalmente, em outro ponto do sistema arterial, como a artéria femoral (SOUZA, ELIAS, 2006). A reinfusão do sangue é preferencialmente realizada na aorta ascendente, porém a artéria femoral pode ser empregada em casos de re-operações, situações de emergência, instalação de oxigenação assistida, aneurismas ou dissecções de aorta, sendo utilizadas cânulas diferenciadas e específicas para cada acesso (TEIXEIRA, 1997).

O circuito básico também é composto pelas linhas aspiradoras, que servem para aspirar ao sangue extravasado das cavidades cardíacas, através das bombas aspiradoras, para o reservatório de cardiostomia, onde é filtrado e devolvido ao oxigenador através da linha de cardiostomia, mantendo-se constante o volume de sangue do paciente e do sistema extracorpóreo (SOUZA, ELIAS, 2006).

Os tubos e conectores utilizados no circuito extracorpóreo devem apresentar características específicas, como: transparência e baixa tensão superficial; inércia química e trombo-resistência; superfície interna lisa com baixa resistência ao fluxo de sangue; flexibilidade; resistência sob pressão; além de tolerar processos de esterilização (SANT'ANNA, LUCHESE, 1994).

O tamanho e o calibre dos tubos do circuito são ajustados visando oferecer baixa resistência ao fluxo sanguíneo e o menor volume de perfusato possível, evitando hemodiluição excessiva (HESSEL, 1993). Os tubos são padronizados de acordo com o diâmetro interno, sendo a escolha baseada na previsão do fluxo teórico, peso e superfície corpórea do paciente. O comprimento das linhas do circuito deve ser apenas suficiente para suas funções, evitando necessidade maior de perfusato, e devem conter o menor número possível de conexões, reduzindo focos de turbilhamento, trauma e hemólise (TEIXEIRA, 1997; SOUZA, ELIAS, 2006).

No procedimento de CEC, é necessário o preenchimento do oxigenador e dos circuitos de cânulas com solução de perfusato ou *prime*, que devem ser semelhante às características sanguíneas (SANT'ANNA, LUCHESE, 1994), o que se traduziu, nas

primeiras tentativas do uso clínico da CEC, em utilização do sangue como conduta mais fisiológica, sendo capaz de manter o transporte de oxigênio aos tecidos, sem reduzir a pressão oncótica do líquido circulante (GIBBON, 1954). Porém, em 1968 já havia relatos de efeitos adversos pelo uso de sangue no prime, como hemólise, reações imunológicas, tromboembolismo e lesões pulmonares (CAMISHION et al., 1968). Nos anos seguintes, Cooley et al. (1962) relataram vários casos consecutivos de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea em hemodiluição e melhoria nas funções pulmonares, renais e neurológicas.

A hemodiluição é realizada rotineiramente em cirurgia cardíaca com a utilização da CEC, tendo como intuito reduzir a viscosidade do sangue e melhorar o fluxo sanguíneo na microcirculação, além de reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas pela menor ocorrência de hemólise e manutenção do número de plaquetas (MIRHASHEMI et al., 1987; KREIMEIER, MESSMER, 1996; FRANSEN et al., 1999; HUDETZ et al., 1999; DITTRICH et al., 2000). Entretanto, o perfusato acelular pode provocar uma hemodiluição excessiva quando mal calculado, podendo diminuir o transporte de oxigênio para os tecidos e a pressão oncótica do sangue. As baixas pressões aumentam a perda de líquido para o espaço extravascular, podendo resultar em edema pulmonar (PIBAROT et al., 1995).

Além da hemodiluição, é essencial que a coagulação do sangue seja inibida antes da entrada em CEC, para impedir a formação de trombos e possíveis processos embólicos, pois no circuito o sangue circula através de aparelhos e tubos, em cuja constituição são utilizados diversos materiais que, apesar de biocompatíveis, são superfícies distintas das biológicas, portando causam a estimulação dos processos da coagulação (ROSEMBERG, BAUER; 1994). A heparina é o anticoagulante rotineiramente usado durante a CEC, por ter a vantagem de ser específico, não produzir alergias ou anafilaxia, sendo o efeito colateral mais importante a trombocitopenia, raramente fatal, que pode ocorrer após cinco a sete dias de uso continuado da droga; além de existir um antídoto, a protamina, capaz de neutralizar seu efeito (DESPOTIS et al., 1999; SPIESS, CHANG, 2000).

A anticoagulação sistêmica para CEC é obtida com dose inicial de heparina de 3 a 4 mg/kg (300 a 400 UI/kg) e mantida pela administração de doses suplementares de 0,5

a 1 mg/kg (50 a 100 UI/kg) a cada hora de perfusão, conforme as necessidades individuais do paciente, mais a dose de 25 mg/l no perfusato cristalóide. Uma anticoagulação adequada durante a CEC deve elevar o tempo de coagulação (TC) em três a quatro vezes o seu valor basal (SOUZA, ELIAS, 2006).

Devido a variações no metabolismo e eliminação da heparina, recomenda-se um tempo de coagulação ativado (TCA) mínimo de 400 a 480 segundos, representando adequada margem de segurança para o TC (GRAVLEE et al., 1992). A adequada e rápida reversão da heparina são essenciais para o controle da hemorragia no final da CEC e pós-operatório imediato, sendo rotineiramente utilizado sulfato de protamina para neutralizar o efeito anticoagulante da heparina (SPIESS, CHANG, 2000).

A protamina é um complexo proteico com cargas elétricas fortemente positivas, de baixo peso molecular, encontrada no esperma ou testículos de peixes, mais especificamente do salmão. A protamina é preparada sob a forma de sulfato ou cloridrato, que combina ionicamente com a heparina para formar um complexo estável, desprovido de atividade anticoagulante. Livre na circulação, não combinada à heparina, exerce um pequeno efeito anticoagulante, independente do efeito da heparina. Quando a sua quantidade ultrapassa a necessária à neutralização da heparina circulante, a protamina pode produzir um complexo com o fibrinogênio (VERTREES, ENGELMAN, 1986; SOUZA, ELIAS, 2006), portanto deve ser usada na dose mínima capaz de neutralizar o efeito anticoagulante de resíduo de heparina na circulação do paciente ao término da CEC, minimizando assim a trombocitopenia transitória (MIYASHITA et al., 2000). Como o efeito neutralizador da protamina em relação à heparina se faz molécula a molécula, ele varia em função da pureza de ambas as drogas e da meia vida mais curta da protamina (SPIESS, CHANG, 2000). Utilizando-se na prática a proporção de 1:1 podendo chegar a 1:1,3 e sendo desnecessário doses acima da proporção de 1:1,5.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 LOCAL

O experimento foi desenvolvido nos Setores de Clínica Cirúrgica, de Histopatologia e de Experimentação Animal do Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF).

### 4.2 ANIMAIS

Foram utilizados quatro cães domésticos (*Canis lupus familiaris*), sem raça definida, cedidos pelo Centro de Controle de Zoonoses do Município de Campos dos Goytacazes, localizado no estado do Rio de Janeiro.

Os animais adultos, três machos e uma fêmea, com peso entre 15 a 25 kilogramas (kg), foram selecionados de forma aleatória. Quando admitidos no Hospital Veterinário da UENF, foram submetidos a exames clínicos e laboratoriais (hemograma, avaliação de albumina, análise de enzimas hepáticas e avaliação renal), além de eletrocardiograma (ECG), a fim de detectar quaisquer alterações impeditivas de participarem do estudo.

Os animais foram everminados profilaticamente através da administração oral de Ivermectina<sup>1</sup> (0,2 mg.kg<sup>-1</sup>, SID, VO, em dose única e repetido após 15 dias). Posteriormente, permaneceram alojados em canis apropriados, durante um período de 30 dias, recebendo alimentação própria para espécie, água a vontade, higienização e banhos de sol.

### 4.3 PROTOCOLO ANESTÉSICO E MONITORAMENTO

Os animais foram mantidos em jejum alimentar de 12 horas e hídrico de oito horas, previamente ao procedimento cirúrgico. Cada animal recebeu medicação pré-

---

<sup>1</sup> Revectina®, Solvay Farma, Taboão da Serra - SP, comprimidos 6mg.

anestésica com maleato de acepromazina<sup>2</sup>, na dose de  $0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , associado à morfina<sup>3</sup>, na dose de  $0,2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  pela via muscular (IM). Após 10 minutos da administração da medicação pré-anestésica, foi realizada a tricotomia ampla da região ventral do tórax, assim como da face cranial dos membros torácicos, região cervical ventral e medial dos membros pélvicos, para posterior cateterização da veia cefálica e jugular, e artéria femoral, respectivamente.

A cateterização da veia cefálica foi realizada pela introdução de cateter<sup>4</sup>, após antissepsia da região com álcool. O cateter, por sua vez, foi acoplado a uma torneira de três vias e, caso necessário, a uma bomba de infusão<sup>5</sup> contínua para infusão de fármacos vasoativos. Após a indução anestésica com propofol<sup>6</sup> ( $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), o paciente foi intubado e a sonda traqueal acoplada ao aparelho de anestesia inalatória, em sistema fechado, mantendo-se a inalação de isoflurano<sup>7</sup> a aproximadamente 0,5 CAM (1,0%) e ventilação provida manualmente, por balão acoplado ao aparelho de anestesia.

Após o acesso torácico o animal recebeu o brometo de pancurônio<sup>8</sup> na dose de  $0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  e manteve-se infusão contínua de citrato de fentanila<sup>9</sup> na dose de  $6\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  associado a administração da solução de manutenção Ringer lactato<sup>10</sup>, na taxa de infusão de  $90\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}$ .

Foi estabelecida uma linha arterial após antissepsia da região medial dos membros pélvicos com polivinilpirrolidona iodada (PVPI) e álcool 70%, com dissecação da artéria femoral e sua punção com cateter<sup>11</sup>, que em seguida foi conectado a um equipo de soro e a um manômetro, mantendo-se, desta forma, a pressão arterial invasiva (PAI) monitorada continuamente<sup>12</sup> (Figura 1), sendo considerados para avaliação estatística o

<sup>2</sup> Acepran® 1%, Univet S.A. Indústria Veterinária, São Paulo - SP, frasco-ampola contendo 20 ml.

<sup>3</sup> Dormire®, Cristália de Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., São Paulo - SP, ampola contendo 5ml.

<sup>4</sup> Vialon BD, Becton Dickson Indústrias Cirúrgicas Ltda., Juiz de Fora - MG.

<sup>5</sup> Bomba de infusão de anestesia Lifemed, Rio Grande do Sul.

<sup>6</sup> Propofol®, Biosintética, São Paulo - SP, ampola 20ml.

<sup>7</sup> Isoforine®, Cristália de Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., São Paulo - SP, frasco com 100 ml.

<sup>8</sup> Pavulon®, Organon do Brasil Industrial e Comércio Ltda., São Paulo - SP, ampola contendo 2ml com 4mg/ml.

<sup>9</sup> Fentanest®, Cristália de Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., São Paulo - SP, ampola contendo 5 ml com 0,05mg/ml.

<sup>10</sup> Ringer Lactato®, Cristália de Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., São Paulo-SP, frasco de 500ml.

<sup>11</sup> Vialon BD®, Becton Dickson Indústrias Cirúrgicas Ltda., Juiz de Fora - MG.

<sup>12</sup> Monitor Multiparamétrico Advisor®, Smiths Medical Patient Monitoring, Inc., St. Paul, Minnesota, EUA.

tempo inicial (T0), logo após o término da CEC (T1), após 30 minutos de reperfusão pós-CEC (T2) e após uma hora de reperfusão pós-CEC (T3).

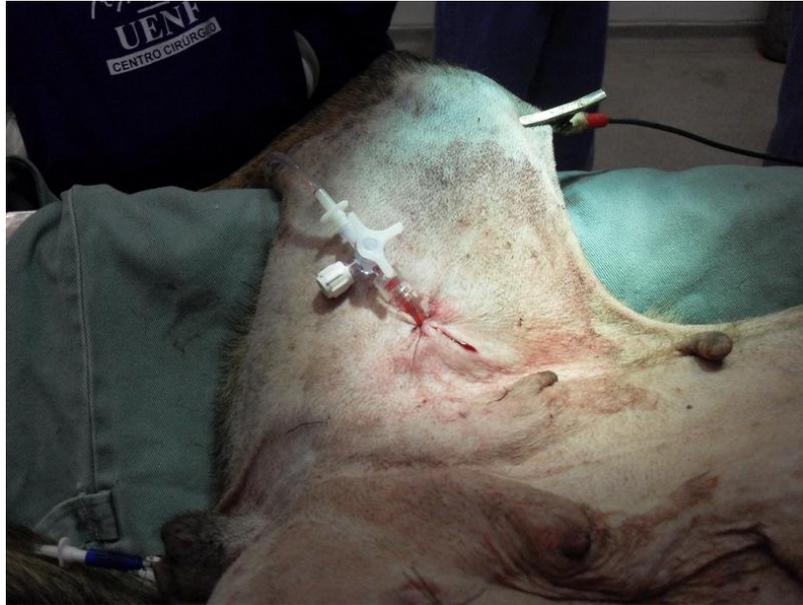


Figura 1. Artéria femoral canulada e conectada a uma torneira de três vias, equipo de soro e manômetro, permitindo monitoramento constante de pressão arterial média invasiva do cão.

Após o posicionamento do animal em Trendelenburg, hiperextensão do pescoço, rotação contra-lateral da cabeça ao lado da punção e assepsia da região com polivinilpirrolidona iodada (PVPI) e álcool etílico 70%, os panos de campos foram posicionados e realizada a punção da veia jugular direita. A cateterização ocorreu de forma percutânea, com um cateter de poliuretano de lume duplo, introduzido lentamente por meio de uma agulha de punção e exercendo discreta aspiração até o momento do refluxo de sangue. Em seguida, a seringa foi desconectada da agulha e introduzido o cateter até ao nível do átrio direito. O cateter venoso foi fixado na pele com fio inabsorvível de nylon 2-0 (Figura 2) e conectado a um equipo de soro (formando coluna de água), mantendo-se, desta forma, monitoramento contínuo da pressão venosa central (PVC), sendo considerados para avaliação estatística os mesmos tempos

utilizados na avaliação da PAM. Este acesso também permitiu coletas seriadas de sangue (1ml por amostra) para gasometria venosa<sup>13</sup> e análises de coagulação.



Figura 2. Cateterização da veia jugular, de forma percutânea, com um cateter de poliuretano de lume duplo, fixado na pele com fio de nylon 2-0, conectado a um equipo de soro, mantendo-se monitoramento contínuo da pressão venosa central (PVC).

Outros parâmetros também foram avaliados, como a temperatura corporal, por um dispositivo intra-esofágico; oximetria de pulso, com sensor mantido na língua do animal, ambos através do Monitor Multiparamétrico Adivisor® (Smith Medical PM), sendo considerados para avaliação estatística os mesmos tempos utilizados na avaliação da PAM. A diurese também foi monitorada, utilizando-se sondagem vesical de demora, com sonda de Foley de duas vias (fêmea), ou sonda uretal (machos).

Os animais permaneceram sobre um colchão térmico<sup>14</sup> a fim de minimizar a perda da temperatura corpórea e os manter em normotermia, além de estarem sob monitoramento eletrocardiográfico (ECG).

Durante a CEC, os animais foram mantidos em ventilação apenas com oxigênio a 100%, sem expansão pulmonar, com volume corrente e frequência para manter a pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado dentro dos valores normais para espécie.

<sup>13</sup> Analisador Sanguíneo I-STAT®, ProMédica produtos hospitalares Ltda., Curitiba - PR.

<sup>14</sup> Modelo TP-500 T/Pump, Gaymar industries Inc, Orchard - NY, EUA.

#### 4.4 ENSAIO DA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

Ao término do preparo do animal e após a estabilização da anestesia os animais foram mantidos em decúbito dorsal para realização da esternotomia mediana. A incisão iniciou-se na linha média torácica, por toda extensão do esterno, incidindo sobre pele, subcutâneo e musculatura com bisturi elétrico monopolar<sup>15</sup> (Figura 3).

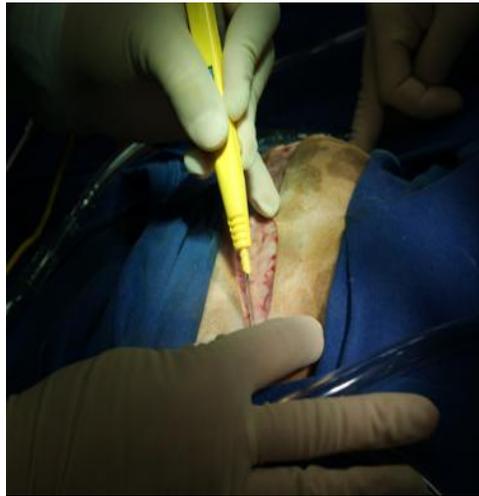


Figura 3. Acesso intratorácico, incidindo-se na linha média torácica, por toda extensão do esterno, sobre pele, subcutâneo e musculatura com bisturi elétrico monopolar.

Utilizou-se também um costótomo adaptado para acesso torácico, com exposição do mediastino anterior, abertura do saco pericárdico com fixação do mesmo às paredes torácicas (Figura 4), análise das estruturas cardíacas externas e acesso à aorta ascendente, veias cavas cranial e caudal (aurícula direita), respectivamente.

---

<sup>15</sup> Eletrocirurgical Generator SS-200A, Wen Equipamentos Eletrônicos Ltda., Ribeirão Preto - SP.

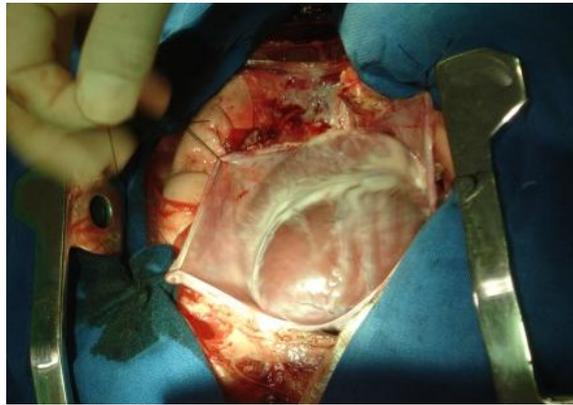


Figura 4. Preparação para o acesso aos grandes vasos cardíacos com exposição do mediastino anterior e abertura do saco pericárdico, fixando-se o mesmo às paredes torácicas.

A canulação foi realizada a partir de uma incisão longitudinal na parede dos vasos, no interior de suturas em bolsa de fumo, seguida pela introdução das cânulas e fixação das mesmas com a sutura em bolsa (Figura 5).

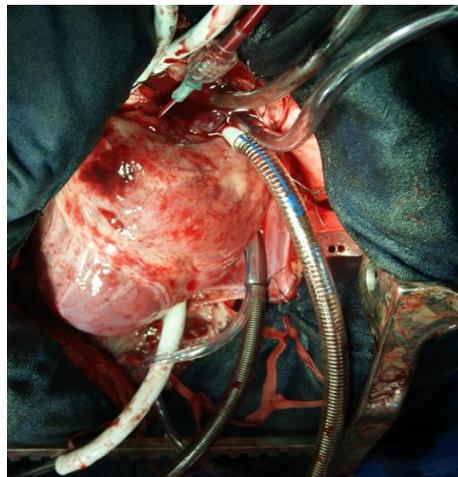


Figura 5. Canulação da artéria aorta, veia cava cranial e veia cava caudal para a realização da circulação extracorpórea (CEC) em cão.

Em seguida, para melhor perfundir o miocárdio com a solução de cardioplegia, um clamp na aorta foi mantido durante 20 minutos, sendo a proteção miocárdica realizada de forma anterógrada intermitente e com cardioplegia hipercalêmica. Todos os animais foram submetidos à circulação extracorpórea utilizando-se a máquina de circulação

extracorpórea<sup>16</sup> e oxigenador de membrana pediátrico<sup>17</sup> (Figuras 6 e 7), por um período de 30 minutos.

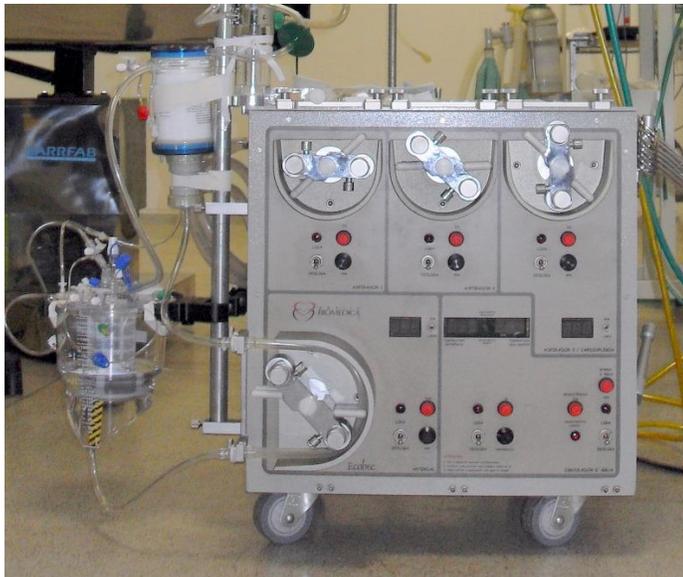


Figura 6. Máquina de circulação extracorpórea tipo roller-pump – Braille Biomédica; podem-se observar bombas de rolete, reservatório venoso e oxigenador de membranas pediátrico.

<sup>16</sup> ECOBEC - Braille Biomédica Indústria, Comércio e Representações S/A, São José do Rio Preto - SP.

<sup>17</sup> Braille Biomédica Indústria, Comércio e Representações S/A, São José do Rio Preto - SP.



Figura 7. Oxigenador de membrana – Braile Biomédica, em funcionamento durante circulação extracorpórea (CEC) efetuada por 30 minutos em cão, com uma hora de reperfusão.

O circuito de CEC foi previamente preenchido com solução de Ringer lactato, manitol<sup>18</sup> (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>) a 20%, heparina sódica<sup>19</sup> (1000UI.L<sup>-1</sup> de prime) e bicarbonato de sódio<sup>20</sup> (15 mg.L<sup>-1</sup> de prime). A CEC foi realizada em normotermia, com fluxo arterial não pulsátil de 2,4L.min.m<sup>2</sup> e pressão de perfusão mantida entre 60 e 80 mmHg, podendo ser utilizados fármacos vasoativos para sua manutenção.

Quando necessário, realizou-se a adição de maior volume de heparina até que se alcançasse um tempo de coagulação ativado (TCA) acima de 400 a 480 segundos (seg). A neutralização da heparina foi obtida com sulfato de protamina<sup>21</sup>, na proporção de 1:1, em relação à massa da heparina administrada durante todo o procedimento, podendo ser acrescentado até mais um terço do valor total, de acordo com o TCA.

Ao final do procedimento cirúrgico, os pacientes foram transferidos à Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Na UTI os animais foram monitorados continuamente, mensurando-se valores de pressão arterial invasiva, oximetria de pulso, traçado eletrocardiográfico e capnografia, além das avaliações periódicas da pressão venosa

<sup>18</sup> Fresenitol® 20%, Fresenius Kabi Brasil Ltda., Campinas - SP, frasco de 250ml.

<sup>19</sup> Liquemine®, Roche Brasil Ltda., São Paulo - SP, ampola com 0,25ml com 5000UI.

<sup>20</sup> Bicarbonato de sódio® 8,4%, Samtec Biotecnologia Ltda., Ribeirão Preto - SP, ampola com 10ml.

<sup>21</sup> Protamina 1000®, Roche Brasil Ltda., São Paulo - SP, ampola de 5ml.

central, débito urinário e coleta de amostras para avaliação hemogasométrica, hematológica e bioquímica.

Os pacientes foram mantidos em sono induzido com a combinação de uma solução de cloridrato de cetamina<sup>22</sup>, citrato de fentanila e cloridrato de lidocaína a 2%<sup>23</sup>, e administração de brometo de pancurônio em doses intermitentes para a manutenção do bloqueio neuromuscular permitindo que o animal permanecesse em ventilação mecânica controlada a pressão. Quando necessário, os pacientes eram estabilizados hemodinamicamente com uso de fármacos vasoativos, em infusão venosa contínua ou em bólus, de acordo com a avaliação individual de cada paciente. Ao final de uma hora de reperusão pós-CEC, os animais eram eutanasiados com administração de tiopental sódico, na dose de 40mg.kg<sup>-1</sup> IV, e cloreto de potássio, na dose de 100mg.kg<sup>-1</sup> IV, respeitando-se princípios éticos do uso de animais de experimentação.

Os animais foram necropsiados pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Veterinário/UENF, sendo coletados fragmentos do coração, pulmão e rins, que foram acondicionados em formalina a 10% para posterior avaliação histopatológica.

#### 4.5 ANÁLISE DA COAGULAÇÃO

O coagulômetro DRAKE<sup>24</sup> foi utilizado para as seguintes avaliações: tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protrombina (TPT) e tempo de trombina (TT), que foram mensurados utilizando-se kits comerciais<sup>25</sup>.

As análises foram realizadas nos seguintes tempos: anteriormente ao procedimento cirúrgico, após o início da perfusão e aplicação de heparina, aos três minutos após heparina, 15 minutos, 30 minutos, e após neutralização pelo cloridrato de protamina, seguida de verificação até estabilização da coagulação dentro dos parâmetros de normalidade para a espécie.

---

<sup>22</sup> Ketalar®, Laboratório Pfizer Ltda., Guarulhos - SP, frasco-ampola de 10ml.

<sup>23</sup> Lidocaína® 2%, Geyer Medicamentos S.A., Porto Alegre - RS, frasco-ampola 20ml.

<sup>24</sup> Modelo Quick timer, São Paulo, Brasil

<sup>25</sup> Kit comercial, Weiner®

#### 4.6 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Previamente ao início do experimento os animais foram submetidos a coletas de sangue para avaliação bioquímica e análise de seus resultados, verificando se os animais estavam aptos a participarem do experimento. Durante o experimento, foram coletadas três amostras por animal, a primeira realizada no pré-operatório (T0), seguida por outra após 30 minutos de CEC (T1) e ao fim de uma hora de reperfusão pós-CEC (T3). Avaliou-se: Albumina sérica, Proteína total, Uréia, Creatinina, Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST), Fosfatase Alcalina (FA) e creatina quinase (CK-Total).

#### 4.7 ANÁLISE HEMOGASOMÉTRICA

As análises hemogasométricas foram realizadas pelo analisador sanguíneo<sup>26</sup> a partir de amostras de sangue venoso, coletados da veia jugular nos seguintes tempos: logo após a canulação venosa central (T0), seguida de avaliação ao final da CEC (T1), 30 minutos de reperfusão pós-CEC (T2), e uma hora de reperfusão pós-CEC (T3). Foram utilizados cartuchos<sup>27</sup> CG4 (pH, pCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> Total, HCO<sub>3</sub>, Lactato, SatO<sub>2</sub>) e TCA (tempo de coagulação ativado).

#### 4.8 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Imediatamente após o óbito, todos os animais foram submetidos à necropsia completa pelo de Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Veterinário da Universidade Estadual Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF) e fragmentos representativos do cérebro, coração, pulmão e rins foram coletados, fixados, incluídos em parafina e os cortes histológicos de 5µm, depois de corados, foram avaliados em microscópio de luz<sup>28</sup>.

---

<sup>26</sup> I-STAT, ProMédica produtos hospitalares Ltda., Curitiba - PR.

<sup>27</sup> I-STAT, ProMédica produtos hospitalares Ltda., Curitiba - PR.

<sup>28</sup> Microscópio Olympus Corporation® - modelo U-MDOB3

#### 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados oriundos dos procedimentos descritos acima foram analisados por regressão, pelo Software SAS (REG Procedure), utilizando-se como variável dependente o parâmetro em análise. Considerou-se como tendência de variação do parâmetro em função do tempo quando  $p > 0,05$  e  $< 0,10$  e a significância quando  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

Os resultados obtidos, para os parâmetros propostos, encontram-se distribuídos em tópicos, tabelas e quadros. As unidades utilizadas foram abreviadas através das normas internacionais padronizadas, apresentadas em cada tabela.

A avaliação histopatológica foi discriminada em quatro quadros, demonstrando as alterações observadas em cérebro, coração, pulmão e rins, respectivamente. Após as apresentações dos resultados, as observações foram melhores discriminadas por animal, separadas por órgão, sendo também ilustradas com as respectivas fotos, demonstrando assim, os diversos tipos de lesões encontradas nos órgãos avaliados.

### 5.1 AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA E PRESSÃO VENOSA CENTRAL

Tabela 1a. Avaliação da pressão arterial média (PAM) em milímetros de mercúrio (mmHg), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	75	75	86	70	<b>75.000</b>	<b>6.758</b>
T1	80	60	70	80	<b>75.000</b>	<b>9.574</b>
T2	90	75	64	90	<b>82.500</b>	<b>12.659</b>
T3	60	75	70	60	<b>65.000</b>	<b>7.500</b>
Média	<b>77.500</b>	<b>75.000</b>	<b>70.000</b>	<b>75.000</b>		
DP	<b>12.500</b>	<b>7.500</b>	<b>9.434</b>	<b>12.910</b>		

DP: desvio padrão

Os valores obtidos referentes à pressão arterial média (PAM) apresentaram como média para o animal 1 (77,50 mmHg), para o animal 2 (75,00 mmHg), para o

animal 3 (70,00 mmHg) e animal 4 (75,00 mmHg). Como maior valor que se destacou neste experimento, verificou-se o T2 do animal 1 e 4, cujo valor foi de 90mmHg; como menor valor, o T1 do animal 2 e T3 do animal 4, onde se verificou um valor de 60mmHg. Frente a esses dados, o animal que apresentou maior desvio padrão (DP), foi o número 4, com o valor de 12,91. Já o menor valor de DP foi verificado no animal 2, com valor de 7,50.

Na avaliação dos tempos, o T2 apresentou maior média (82,50 mmHg) e também maior DP (12,659). O tempo que apresentou menor média foi o T3 (65,00 mmHg), porém o de menor DP foi o T0 (6.758 mmHg).

Na análise de regressão, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,3037$ ) entre os tempos avaliados.

Tabela 1b. Avaliação da pressão venosa central (PVC) em centímetros de água, de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	5,5	4	6	4	<b>4.000</b>	<b>1.155</b>
T1	6	5	5	9	<b>5.500</b>	<b>1.893</b>
T2	5	5	9	9	<b>7.000</b>	<b>2.309</b>
T3	5	4	11	4	<b>4.500</b>	<b>3.366</b>
Média	<b>5.000</b>	<b>4.500</b>	<b>7.500</b>	<b>6.500</b>		
DP	<b>0.577</b>	<b>0.577</b>	<b>2.754</b>	<b>2.887</b>		

DP: desvio padrão

Os valores obtidos referentes à pressão venosa central (PVC) apresentaram como média para o animal 1 (5 cm de H<sub>2</sub>O), para o animal 2 (4,5 cm de H<sub>2</sub>O), para o animal 3 (7, 5 cm de H<sub>2</sub>O) e animal 4 (6,5 cm de H<sub>2</sub>O). Como maior valor que se destacou neste experimento, verificou-se o T3 do animal 3, cujo valor foi de 11 cm de H<sub>2</sub>O; como menor valor, o T0 dos animais 2 e 4, e o T3 dos animais 2 e 4, onde se verificou um valor de 4 cm de H<sub>2</sub>O. Frente a esses dados, o animal que apresentou

maior desvio padrão (DP), foi o número 4, com o valor de 2,887. Já o menor valor de DP foi verificado nos animais 1 e 2, com valor de 0,577.

Na avaliação dos tempos de avaliação, o T2 apresentou maior média (7 cm de H<sub>2</sub>O), porém o de maior DP foi o T3 (3,366 cm de H<sub>2</sub>O). O tempo que apresentou menor média foi o T0 (4 cm de H<sub>2</sub>O), também apresentou menor DP (1,155 cm de H<sub>2</sub>O).

Na análise de regressão, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,4227$ ) entre os tempos avaliados.

## 5.2 AVALIAÇÃO DA OXIMETRIA DE PULSO E CAPNOGRAFIA

Tabela 2a. Avaliação da oximetria através da saturação arterial de oxigênio (SAO<sub>2</sub>) em porcentagem (%), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	99	100	99	100	<b>99.500</b>	<b>0.577</b>
T1	99	97	99	95	<b>97.500</b>	<b>1.9148</b>
T2	97	99	96	99	<b>97.750</b>	<b>1.500</b>
T3	97	98	97	98	<b>97.500</b>	<b>0,577</b>
Média	<b>98.000</b>	<b>98.500</b>	<b>97.750</b>	<b>98.000</b>		
DP	<b>1.155</b>	<b>1.291</b>	<b>1.500</b>	<b>2.160</b>		

DP: desvio padrão

Os valores coletados referentes à saturação arterial de oxigênio (SAO<sub>2</sub>), apresentaram como média para o animal 1 (98%), animal 2 (98,5%), animal 3 (97,75%) e animal 4 (98%). Em todos os animais constatou-se discreta queda dos valores entre T0 e T3. Como maior valor que se destacou na tabela, observou-se o T0 dos animais 2 e 4, cujos valores foram de 100%; e como menor valor verificou-se T1 do animal 4,

onde se constatou o valor de 95%. Com isto, este animal apresentou maior desvio padrão (DP), com valor de 2,16.

Analisando cada tempo de avaliação, o T0 apresentou maior média (99,5%) e menor desvio padrão (0,577), assim como o T3. Os tempos que apresentaram menor média foram o T1 e T3 (97,5%), e o de maior DP foi o T1 (1,9148).

Na análise de regressão, foi verificada uma tendência à queda do parâmetro avaliado de acordo com o decorrer dos tempos de avaliação ( $p = 0,0714 / \hat{Y} = 98,925 - 0,575 \times \text{TEMPO}$ ).

Tabela 2b. Avaliação da capnografia pela medida do CO<sub>2</sub> ao final da expiração (ETCO<sub>2</sub>), em mmHg, de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	43.1	43.1	24.0	42.4	<b>42.750</b>	<b>9.439</b>
T1	38.2	38.2	34.8	60.1	<b>38.200</b>	<b>11.628</b>
T2	22.0	42.8	48.2	47.0	<b>44.900</b>	<b>12.221</b>
T3	12.2	40.9	47.2	46.4	<b>43.650</b>	<b>16.555</b>
Média	<b>30.100</b>	<b>41.850</b>	<b>41.000</b>	<b>46.700</b>		
DP	<b>14.313</b>	<b>2.255</b>	<b>11.456</b>	<b>7.692</b>		

DP: desvio padrão

Os valores obtidos referentes à medida do CO<sub>2</sub> ao final da expiração (ETCO<sub>2</sub>) apresentaram como média para o animal 1 (30,10 mmHg), animal 2 (41,85 mmHg), animal 3 (41,00 mmHg) e animal 4 (46,70 mmHg). Como maior valor que se destacou na tabela, observou-se o T1 do animal 4, cujo valor foi de 60,1mmHg; e como menor valor verificou-se T3 do animal 1, onde se constatou o valor de 12,2mmHg. Como o animal 1 apresentou constante queda em sua medida de ETCO<sub>2</sub>, seu DP foi o maior, com o valor de 14,313; sendo o menor DP observado no animal 2, cujo valor foi de 2,255.

Analisando cada tempo de avaliação, o T2 apresentou maior média (44,9 mmHg), já o tempo que apresentou menor média foi o T1 (38,2 mmHg). O tempo de maior DP foi o T3 (16,555), sendo principalmente devido ao valor bem discrepante do animal 1 neste tempo de avaliação (12,20 mmHg). O menor DP observado foi o de T0, cujo valor foi de 9,439.

Na análise de regressão, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,7910$ ) entre os tempos avaliados.

### 5.3 AVALIAÇÃO DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Tabela 3a. Avaliação do equilíbrio ácido-básico pelo pH venoso de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	7.351	7.409	7.278	7.398	<b>7.374</b>	<b>0.059</b>
T1	7.236	7.200	7.351	7.083	<b>7.218</b>	<b>0.110</b>
T2	7.337	7.239	7.324	7.145	<b>7.281</b>	<b>0.088</b>
T3	7.287	7.097	7.221	7.085	<b>7.159</b>	<b>0.098</b>
Média	<b>7.312</b>	<b>7.219</b>	<b>7.301</b>	<b>7.115</b>		
DP	<b>0.052</b>	<b>0.129</b>	<b>0.056</b>	<b>0.149</b>		

DP: desvio padrão

Os dados obtidos referentes ao equilíbrio ácido-básico, mais especificamente o pH no sangue venoso, apresentaram como média para o animal 1 o valor de 7,312; para o animal 2, valor de 7,219; já para o animal 3, o valor foi de 7,301 e para o animal 4 o valor de 7,115. Em todos os animais os valores de pH tiveram redução entre os tempos T0 e T3 e também entre o tempo T2 e T3. Como maior valor que se destacou neste experimento, notou-se o T0 do animal 2, cujo valor foi de 7,409; e como menor valor, o T1 do animal 4, onde se verificou um valor de 7,083. O animal 4 apresentou

maior desvio padrão (DP), com valor de 0,149. Já o menor valor de DP, foi verificado no animal 1 (0,052).

Quando avaliados os tempos isoladamente, o T0 apresentou maior média (7,374) e menor DP (0,059). O tempo que apresentou menor média, foi o T3, com 7,159; já o de maior DP, foi o T1 (0,110).

Na análise de regressão, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,7639$ ) entre os tempos avaliados.

Tabela 3b. Avaliação do equilíbrio ácido-básico através do bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ) em sangue venoso (mmol/l) de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	20.6	20.3	13.3	24.1	<b>20.450</b>	<b>4.525</b>
T1	19.3	13.0	26.6	22.5	<b>20.900</b>	<b>5.739</b>
T2	21.8	21.5	25.5	27.8	<b>23.650</b>	<b>3.038</b>
T3	22.1	17.6	21.9	24.8	<b>22.000</b>	<b>2.976</b>
Média	<b>21.200</b>	<b>18.950</b>	<b>23.700</b>	<b>24.450</b>		
DP	<b>1.277</b>	<b>3.770</b>	<b>6.027</b>	<b>2.219</b>		

DP: desvio padrão

Os dados obtidos referentes ao bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ), em sangue venoso, apresentaram como média para o animal 1 (21,20 mmol/l), para o animal 2 (18,95 mmol/l), já para o animal 3 (23,70 mmol/l) e para o animal 4 (24,45 mmol/l). Em todos os animais os valores de  $\text{HCO}_3$  tiveram aumento entre os tempos T0 e T2, que no T3 apresentou queda, em relação a T2, com exceção do animal 1. Como maior valor que se destacou neste experimento, notou-se o T2 do animal 4, cujo valor foi de 27,8mmol/l; e como menor valor, o T1 do animal 2, onde se verificou um valor de 13mmol/l. O animal 3 apresentou maior desvio padrão (DP), com valor de 6,027. Já o menor valor de DP, foi verificado no animal 1 (1,277).

Na avaliação dos tempos, o T2 apresentou maior média (23,65mmol/l), já a menor média foi o T0 (20,45mmol/l). O tempo que apresentou maior DP foi o T1 (5,739) e o menor o T3 (2,976).

Na análise de regressão, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,3072$ ) entre os tempos avaliados.

#### 5.4 AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Tabela 4. Avaliação frequência cardíaca (FC), em batimentos por minutos (bpm), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	144	100	116	129	<b>122.500</b>	<b>18.733</b>
T1	80	110	178	158	<b>134.000</b>	<b>44.643</b>
T2	70	148	177	148	<b>148.000</b>	<b>45.916</b>
T3	110	196	190	120	<b>155.000</b>	<b>45.284</b>
Média	<b>95.000</b>	<b>129.000</b>	<b>177.500</b>	<b>138.500</b>		
DP	<b>33.327</b>	<b>43.554</b>	<b>33.360</b>	<b>17.347</b>		

DP: desvio padrão

Os valores obtidos referentes à frequência cardíaca (FC), apresentaram como média para o animal 1 (95bpm), para o animal 2 (129bpm), para o animal 3 (177,5 bpm) e para o animal 4 (138,5bpm). Em 50% dos animais os batimentos cardíacos por minuto (bpm) reduziram de T0 para T3 e em todos os animais houve aumento entre T0 e T2, com exceção do animal 1, que obteve queda nesse valor. Como maior valor que se destacou neste experimento, notou-se o T3 do animal 2, onde se verificou um valor de 196bpm. Frente a esses dados, o cão que apresentou maior desvio padrão (DP), foi o animal 2, com o valor de 43,554. Já o menor valor de DP, foi verificado no animal 4 (17,347).

Na avaliação dos tempos, o T3 apresentou maior média (155bpm), já o maior DP foi observado no T2 (45,916). O tempo que apresentou menor média foi o T0, com o valor de 122,5bpm e também apresentou menor DP (18,733).

Na análise de regressão, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,2548$ ) entre os tempos avaliados.

## 5.5 AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

Tabela 5. Avaliação da frequência respiratória (FR), em movimentos por minutos (mpm), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	9	9	10	5	<b>9.000</b>	<b>2.217</b>
T1	15	15	11	18	<b>15.000</b>	<b>2.872</b>
T2	20	16	17	17	<b>17.000</b>	<b>1.732</b>
T3	15	20	15	18	<b>16.500</b>	<b>2.449</b>
Média	<b>15.000</b>	<b>15.500</b>	<b>13.000</b>	<b>17.500</b>		
DP	<b>4.500</b>	<b>4.546</b>	<b>3.304</b>	<b>6.351</b>		

DP: desvio padrão

Os valores obtidos referentes à frequência respiratória (FR), apresentaram como média para o animal 1 (15mpm), para o animal 2 (15,5mpm), para o animal 3 (13mpm) e para o animal 4 (17,5mpm). Em todos os animais os movimentos respiratórios por minuto (mpm) aumentaram de T0 para T1, T2 e T3 e de T1 para T2. Como maior valor que se destacou neste experimento, notou-se o T2 do animal 1 e o T3 do animal 2, onde se verificou um valor de 20mpm. Frente a esses dados, o cão que apresentou maior desvio padrão (DP), foi o animal 4, com o valor de 6,351. Já o menor valor de DP, foi verificado no animal 1 (4,5).

Na avaliação dos tempos, o T2 apresentou maior média (17mpm), já o maior DP foi observado no T1 (2,872). O tempo que apresentou menor média foi o T0, com o valor de 9mpm, já o menor DP foi obtido no T2 (1,732).

Na análise de regressão, foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os tempos avaliados ( $p = 0,0005 / \hat{Y} = 10,025 + 2,9 \times \text{TEMPO}$ ).

## 5.6 AVALIAÇÃO DA TEMPERATURA RETAL

Tabela 6. Avaliação da temperatura retal (TR), em grau Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	39.4	36.5	37.3	35.0	<b>36.900</b>	<b>1.834</b>
T1	36.0	37.5	38.2	37.7	<b>37.600</b>	<b>0.947</b>
T2	37.0	37.0	37.5	37.1	<b>37.050</b>	<b>0.238</b>
T3	37.0	36.5	37.0	36.3	<b>36.750</b>	<b>0.356</b>
Média	<b>37.000</b>	<b>36.750</b>	<b>37.400</b>	<b>36.700</b>		
DP	<b>1.446</b>	<b>0.479</b>	<b>0.510</b>	<b>1.167</b>		

DP: desvio padrão

Os valores obtidos referentes à temperatura (TR), apresentaram como média para o animal 1 ( $37^{\circ}\text{C}$ ), para o animal 2 ( $36,75^{\circ}\text{C}$ ), para o animal 3 ( $37,4^{\circ}\text{C}$ ) e para o animal 4 ( $36,7^{\circ}\text{C}$ ). Em 50% dos animais houve queda de temperatura entre T0 e T3, o animal 2 teve esta temperatura mantida, quando comparado entre estes tempos e o animal 4 apresentou aumento na temperatura. Como maior valor que se destacou neste experimento, notou-se o T0 do animal 1, onde se verificou um valor de  $39,4^{\circ}\text{C}$ . Frente a esses dados, o cão que apresentou maior desvio padrão (DP), foi o animal 1, com o valor de 1,446. Já o menor valor de DP, foi verificado no animal 2 (0,479).

Na avaliação dos tempos, o T1 apresentou maior média (37,6°C), já o maior DP foi observado no T0 (1,834). O tempo que apresentou menor média foi o T3, com o valor de 36,75°C, já o menor DP foi obtido no T2 (0,238).

Na análise de regressão, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,5837$ ) entre os tempos avaliados.

## 5.7 AVALIAÇÃO DO LACTATO SÉRICO

Tabela 7. Avaliação do lactato sérico em sangue venoso (mmol/l) de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	2.32	2.08	0.91	2.32	<b>2.200</b>	<b>0.674</b>
T1	4.46	7.28	2.55	3.39	<b>3.925</b>	<b>2.061</b>
T2	5.03	5.64	2.68	3.70	<b>4.365</b>	<b>1.331</b>
T3	4.95	5.60	3.73	4.02	<b>4.485</b>	<b>0.859</b>
Média	<b>4.705</b>	<b>5.62</b>	<b>2.615</b>	<b>3.545</b>		
DP	<b>1.272</b>	<b>2.191</b>	<b>1.165</b>	<b>0.738</b>		

DP: desvio padrão

Os dados coletados referentes ao lactato sérico em sangue venoso apresentaram como média para o animal 1 (4,705mmol/l), para o animal 2 (5,62mmol/l), para o animal 3 (2,616mmol/l) e para o animal 4 (3,545mmol/l). Em todos os animais pode-se observar aumento na porcentagem de lactato entre T0 e T1 e T0 e T3. Como maior valor que se destacou neste experimento, verificou-se o T1 do animal 2 (7,28mmol/l), e como menor valor notou-se o T0 do animal 3 (0,91mmol/l). Frente a estes dados, o animal que apresentou maior desvio padrão (DP), foi o animal 2, cujo valor foi de 2,191; já o menor valor de DP, foi observado no animal 4 (0,738).

Quando avaliados os tempos isoladamente, o T3 apresentou maior média (4,485mmol/l) e o T0 a menor média, que foi de 2,2mmol/l e o menor DP (0,674). Já o maior desvio padrão foi obtido no T1 (2,061).

Na análise de regressão, foi verificada uma tendência à elevação do parâmetro avaliado de acordo com o decorrer dos tempos ( $p = 0,0274/ \hat{Y} = 2,615 + 0,785 \times \text{TEMPO}$ ).

## 5.8 AVALIAÇÃO DA OXIGENAÇÃO

Tabela 8. Avaliação da oxigenação pela pressão parcial de oxigênio em sangue venoso (PvO<sub>2</sub>), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	55	52	50	59	<b>53.500</b>	<b>3.915</b>
T1	60	26	36	54	<b>45.000</b>	<b>15.748</b>
T2	41	33	38	47	<b>39.500</b>	<b>5.852</b>
T3	47	41	47	32	<b>44.000</b>	<b>7.088</b>
Média	<b>51.000</b>	<b>37.000</b>	<b>42.500</b>	<b>50.500</b>		
DP	<b>8.421</b>	<b>11.165</b>	<b>6.801</b>	<b>11.747</b>		

DP: desvio padrão

Os dados coletados referentes à pressão parcial de oxigênio em sangue venoso (PvO<sub>2</sub>) apresentaram como média para o animal 1 o valor de 51mmHg, para o animal 2 (37mmHg), para o animal 3 (42,5mmHg) e para o animal 4 (50,5mmHg). Em todos os animais constatou-se individualmente queda dos valores entre T0 e T3. Como maior valor que se destacou na tabela, observou-se o T1 do animal 1, cujo valor foi de 60mmHg. Como menor valor, verificou-se o também o T1, porém do animal 2 (26mmHg). Com isto, o tempo que apresentou maior desvio padrão (DP), foi o T1

(15,748), porém o animal com maior DP, foi o animal 4 (11,747) e o menor o animal 3 (6,801).

Analisando cada tempo de mensuração, o T0 apresentou maior média (53,5mmHg) e também menor DP (3,915). Já o tempo de menor média foi o T2 (39,5mmHg). O maior DP foi observado no T1, cujo valor foi de 15,748.

Na análise de regressão, foi verificada uma tendência à queda do parâmetro avaliado de acordo com o decorrer dos tempos ( $p = 0,0664/ \hat{Y} = 51,025 - 4,1 \times \text{TEMPO}$ ).

## 5.9 AVALIAÇÃO DA VENTILAÇÃO

Tabela 9. Avaliação da oxigenação através da pressão parcial de dióxido de carbono em sangue venoso (PvCO<sub>2</sub>), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	37.2	32.1	28.4	39.1	<b>34.650</b>	<b>4.866</b>
T1	45.4	33.3	48.1	75.5	<b>46.750</b>	<b>17.819</b>
T2	45.4	50.2	49.0	80.7	<b>49.600</b>	<b>16.377</b>
T3	46.2	57.0	53.4	82.8	<b>55.200</b>	<b>15.945</b>
Média	<b>45.400</b>	<b>41.750</b>	<b>48.550</b>	<b>78.100</b>		
DP	<b>4.250</b>	<b>12.391</b>	<b>11.126</b>	<b>20.514</b>		

DP: desvio padrão

Os dados coletados referentes à pressão parcial de dióxido de carbono em sangue venoso (PvCO<sub>2</sub>) apresentaram como média para o animal 1 o valor de 45,4mmHg, para o animal 2 (41,75mmHg), para o animal 3 (48,55mmHg) e para o animal 4 (78,1mmHg). Em todos os animais observou-se aumento dos valores entre T0 e T1, T2 e T3; sendo este progressivo. Como maior valor que se destacou na tabela,

observou-se o T3 do animal 4, cujo valor foi de 82,8mmHg. Como menor valor, verificou-se o T0 do animal 3 (28,4mmHg). Com isto, o animal que apresentou maior desvio padrão (DP), foi o animal 4 (20,514), e o animal com menor DP, foi o animal 1 (4,25).

Analisando cada tempo de mensuração, o T3 apresentou maior média (55,2mmHg), já o tempo de menor média foi o T0 (34,65mmHg), assim como o de menor DP (4,866). O maior DP foi observado no T1, cujo valor foi de 17,819.

Na análise de regressão, foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os tempos avaliados ( $p = 0,0198 / \hat{Y} = 37,833 + 8,27 \times \text{TEMPO}$ ).

## 5.10 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

Tabela 10. Avaliação bioquímica, pré-operatória, dos cães submetidos a 30 minutos de CEC.

Animal	ALT (U/L)	AST (U/L)	FA (U/L)	Uréia (mg/dL)	Creatini na (mg/dL)	CK (U/L)	PTT (g/dL)	Alb (g/dL)
1	36.2	31	57	27	0.8	6	6.91	3.83
2	45.3	31	43	38	0.8	13	10.75	3.91
3	54.3	42	71	46	1.3	13	8.64	4.21
4	45.3	43	73	39	0.9	27	7.95	3.13
Média	<b>45.3</b>	<b>36.5</b>	<b>64</b>	<b>38.5</b>	<b>0.85</b>	<b>13</b>	<b>8.295</b>	<b>3.87</b>
DP	<b>7.389</b>	<b>6.652</b>	<b>13.953</b>	<b>7.852</b>	<b>0.238</b>	<b>8.808</b>	<b>1.622</b>	<b>0.456</b>
Normalidade	<b>21-92</b>	<b>10-88</b>	<b>20-96</b>	<b>21-60</b>	<b>0,5-1,5</b>	<b>&lt;125</b>	<b>5,4-7,1</b>	<b>2,6-3,3</b>

DP: desvio padrão

ALT: alaninoaminotransferase

AST: aspartaseaminotransferase

FA: fosfatase alcalina

CK: creatinina kinase

PTT: proteína total

Alb: albumina

A coleta de sangue para avaliação bioquímica dos animais do experimento foi realizada conforme o planejamento, porém, no momento da avaliação da mesma, não pôde ser realizada, por que o plasma encontrava-se hemolisado em concentrações crescentes, conforme maior o tempo decorrido de CEC, o que inviabilizou a análise. Realizou-se, portanto, apenas a análise bioquímica inicial dos animais, ou seja, anteriormente ao procedimento de circulação extracorpórea (T0).

Os valores apresentados na tabela 10 estão dentro dos parâmetros de normalidade para a espécie canina, tanto se considerando os valores individuais, como as médias dos valores dos quatro animais avaliados. Somente os valores de proteína total e albumina que, em alguns animais, se encontravam acima do padrão de normalidade estabelecidos pela espécie.

#### 5.11 AVALIAÇÃO DO HEMOGRAMA

Tabela 11a. Avaliação do hematócrito em %, de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	30.8	37.6	32.5	30.2	<b>32.775</b>	<b>3.361</b>
T1	17.5	13.3	17.2	11.7	<b>14.925</b>	<b>2.878</b>
T3	17.2	13.0	13.2	10.1	<b>13.375</b>	<b>2.917</b>
Média	<b>21.833</b>	<b>21.300</b>	<b>20.966</b>	<b>17.333</b>		
DP	<b>7.767</b>	<b>14.117</b>	<b>10.186</b>	<b>11.171</b>		

DP: desvio padrão

Os valores obtidos referentes ao hematócrito, apresentaram como média para o animal 1 (21,83%), para o animal 2 (21,3%), para o animal 3 (20,97%) e para o animal 4 (17,33%). Em todos os animais foi observada redução dos valores entre T0 e T1, T0 e T3, e T1 e T3. Como maior valor que se destacou neste experimento, notou-se o T0 do

animal 2, cujo valor foi de 37,6%; e como menor valor o T3 do animal 4, onde se verificou o valor de 10,1%. Frente a esses dados, o animal que apresentou maior desvio padrão (DP), foi o animal 2, com valor de 14,117. Já o menor valor de DP foi verificado no animal 1, com o valor de 7,767.

Na avaliação dos tempos, o T0 apresentou maior média (32,77%) e o maior desvio padrão (3,361). O tempo que apresentou menor média foi o T3, com o valor de 13,37%, apresentando DP de 2,917. O T1 teve como média 14,92% e o menor valor de DP (2,878).

Na análise de regressão, foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os tempos avaliados ( $p = 0,0036 / \hat{Y} = 27,896 - 5,654 \times \text{TEMPO}$ ).

Tabela 11b. Avaliação da concentração de hemoglobina corpuscular média em % de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	34.7	33.5	33.2	33.7	<b>33.775</b>	<b>0.650</b>
T1	37.7	32.3	31.9	37.7	<b>34.900</b>	<b>3.237</b>
T3	38.3	33.2	32.5	38.0	<b>35.500</b>	<b>3.076</b>
Média	<b>36.900</b>	<b>33.000</b>	<b>32.533</b>	<b>36.467</b>		
DP	<b>1.928</b>	<b>0.624</b>	<b>0.650</b>	<b>2.401</b>		

DP: desvio padrão

Os valores obtidos referentes à concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) apresentaram como média para o animal 1 (36,9%), para o animal 2 (33%), para o animal 3 (32,53%) e para o animal 4 (36,47%). Nos animais 1 e 4 observou-se aumento entre T0 quando comparado a T1 e T3; já os animais 2 e 3 obtiveram um decréscimo entre T0 e T1, aumentando esse valor entre T1 e T3. Como maior valor que se destacou neste experimento, notou-se o T3 do animal 1, cujo valor foi de 38,3%; e como menor valor o T1 do animal 3, onde se verificou o valor de 31,9%. Frente a esses dados, o animal que apresentou maior desvio padrão (DP), foi o animal 4, com valor de 2,401. Já o menor valor de DP foi verificado no animal 2, com o valor de 0,624.

Na avaliação dos tempos, o T3 apresentou maior média (35,5%) e o desvio padrão de 3,076. O tempo que apresentou menor média foi o T0, com o valor de 33,77%, apresentando o menor DP de 0,65. O T1 teve como média 34,9% e o maior valor de DP (3,237).

Na análise de regressão, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,3740$ ) entre os tempos avaliados.

Tabela 11c. Avaliação da contagem de leucócitos totais, por microlitro ( $\mu\text{l}$ ) de sangue, de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	7600	17000	6000	12000	<b>10650.000</b>	<b>4935.247</b>
T1	2100	5000	4200	2000	<b>3325.000</b>	<b>1508.587</b>
T3	2000	5500	5600	6200	<b>4825.000</b>	<b>1908.533</b>
Média	<b>3900.000</b>	<b>9166.667</b>	<b>5266.667</b>	<b>6733.333</b>		
DP	<b>3204.684</b>	<b>6788.471</b>	<b>945.163</b>	<b>5021.288</b>		

DP: desvio padrão

Os valores obtidos referentes à contagem de leucócitos totais apresentaram como média para o animal 1 (3900), para o animal 2 (9166,67), para o animal 3 (5266,67) e para o animal 4 (6733,33). Todos os animais tiveram redução nos valores comparando-se os valores de T0 entre T1 e T3. Como maior valor que se destacou neste experimento, notou-se o T0 do animal 2, cujo valor foi de 17000 leucócitos; e como menor valor o T1 do animal 4 e o T3 do animal 1, onde se verificou o valor de 2000 leucócitos por  $\mu\text{l}$  de sangue. Frente a esses dados, o animal que apresentou maior desvio padrão (DP), foi o animal 2, com valor de 6788,471. Já o menor valor de DP foi verificado no animal 3, com o valor de 945,163.

Na avaliação dos tempos, o T0 apresentou maior média (10650) e o maior DP (4935,247). O tempo que apresentou menor média foi o T1, com o valor de 3325,

apresentando o menor DP de 1508,587. O T3 teve como média 4825 e o maior valor de DP (1908,533).

Na análise de regressão, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,1290$ ) entre os tempos avaliados.

Tabela 11d. Avaliação da contagem plaquetária ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) de sangue, de cães submetidos a 30 minutos de CEC e uma hora de reperfusão pós-CEC.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Média	DP
T0	183	165	166	242	<b>189.000</b>	<b>36.286</b>
T1	90	47	71	148	<b>89.000</b>	<b>43.089</b>
T3	66	35	63	136	<b>75.000</b>	<b>42.996</b>
Média	<b>113.000</b>	<b>82.333</b>	<b>100.000</b>	<b>175.333</b>		
DP	<b>61.798</b>	<b>71.842</b>	<b>57.297</b>	<b>58.046</b>		

DP: desvio padrão

Os valores obtidos referentes à contagem de plaquetas apresentaram como média para o animal 1 ( $113 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), para o animal 2 ( $82,33 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), para o animal 3 ( $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) e para o animal 4 ( $175,33 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Todos os animais tiveram redução nos valores comparando-se os valores de T0 entre T1 e T3. Como maior valor que se destacou neste experimento, notou-se o T0 do animal 4, cujo valor foi de  $242 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; e como menor valor o T3 do animal 2, onde se verificou o valor de  $35 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Frente a esses dados, o animal que apresentou maior desvio padrão (DP), foi o animal 2, com valor de 71,842. Já o menor valor de DP foi verificado no animal 3, com o valor de 57,297.

Na avaliação dos tempos, o T0 apresentou maior média ( $189 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) e o menor DP (36,286). O tempo que apresentou menor média foi o T3, com o valor de  $75 \times 10^3/\mu\text{l}$ , apresentando o DP de 42,996. O T1 teve como média  $89 \times 10^3/\mu\text{l}$  e o maior valor de DP (43,089).

Na análise de regressão, foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os tempos avaliados ( $p = 0,0151/\hat{Y} = 162,536 - 33,839 \times \text{TEMPO}$ ).

## 5.12 ANATOMIA PATOLÓGICA

### 5.12.1 Avaliação macroscópica

As lesões macroscópicas observadas no cérebro, coração, pulmão e rins, consistiram de:

- Cérebro: não foram observadas alterações macroscópicas dignas de nota.
- Coração: Animal 1 - presença de equimoses e petéquias subepicárdicas; Animal 2 – presença de sofusão subepicárdica; Animal 3 – equimoses subepicárdicas e subendocárdicas; Animal 4 – escoriação em átrio direito e ápice (ventrículo direito), efusão subendocárdica.
- Pulmão: todos os animais apresentaram áreas de enfisema alveolar e hepatização cinzenta.
- Rins: Animal 1 – fibrose intensa em rim esquerdo; Animal 2 e 3 – sem alterações macroscópicas dignas de nota; Animal 4 – moderada aderência de cápsula e superfície levemente irregular dos rins.

### 5.12.2 Avaliação Histopatológica

Após a apresentação das lesões nos quadros (1 a 4), as fotomicrografias (Figuras 8 a 32) são representativas das alterações observadas em cérebro, coração, pulmão e rins.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	% de cães acometidos
Edema perivascular	X	X	X	X	100%
Foco de microhemorragia		X		X	50%

Quadro 1 – Avaliação histopatológica de fragmentos de encéfalo de cães submetidos a 30 minutos de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC.

Pelo quadro do exame histopatológico do cérebro de cães submetidos a 30 minutos de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC, todos os animais apresentaram edema perivascular e dois dos animais (animal 2 e 4) apresentaram foco de microhemorragia.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	% de cães acometidos
Edema entre fibras cardíacas	X	X	X	X	100%
Hemorragia miocárdica		X			25%
Hemorragia subendocárdica		X	X	X	75%
Infiltrado inflamatório misto (miocardite)		X			25%
Infiltrado inflamatório em pericárdio (pericardite)			X		25%
Necrose de miocardiócitos			X		25%

Quadro 2 - Avaliação histopatológica de fragmentos cardíacos de cães submetidos a 30 minutos de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC.

No quadro que descreve os principais achados durante o exame histopatológico do coração dos cães experimentais, observa-se que todos os animais tiveram edema entre fibras cardíacas, sendo a hemorragia subendocárdica a segunda alteração mais frequente, ocorrendo em três dos quatro animais.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	% de cães acometidos
Hemácias e fibrina em espaço aéreo	X				25%
Atelectasia		X	X		50%
Infiltrado inflamatório (pneumonia intersticial)		X	X	X	75%
Presença de muco em bronquíolos			X		25%
Hemorragia bronquiolar				X	25%

Quadro 3 - Avaliação histopatológica de fragmentos pulmonares de cães submetidos a 30 minutos de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC.

Na avaliação histológica dos pulmões, pode-se observar a presença de infiltrado inflamatório misto na maioria dos animais deste experimento, com exceção do animal 1, sendo a atelectasia a segunda lesão de maior ocorrência em tecido pulmonar.

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	% de cães acometidos
Degeneração hidrópica	X	X			50%
Glomerulonefrite		X			25%
Infiltrado inflamatório intersticial (nefrite)			X	X	50%
Fibrose			X		25%
Cilindrose			X		25%
Extravasamento de conteúdo proteico no espaço capsular				X	25%

Quadro 4 - Avaliação histopatológica de fragmentos renais de cães submetidos a 30 minutos de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC.

Quanto às lesões encontradas na avaliação histopatológica dos rins dos animais submetidos à CEC, as de maior incidência foram a nefrite e a degeneração hidrópica, ocorrendo em 50% dos animais.

### Animal 1

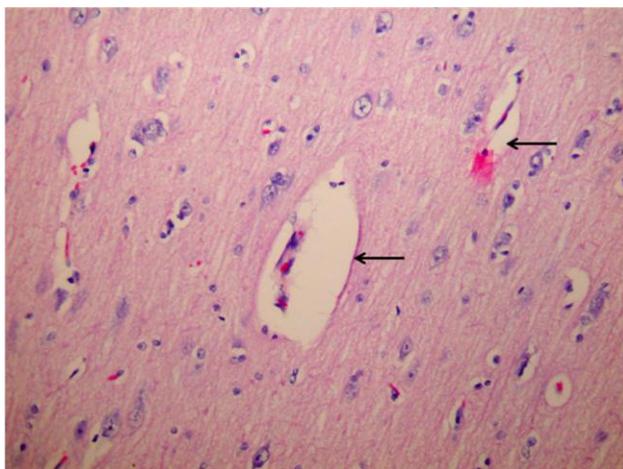


Figura 8. Fotomicrografia de corte histológico do encéfalo do animal 1, demonstrado edema perivascular em encéfalo (setas). H/E. Aumento de 200X.

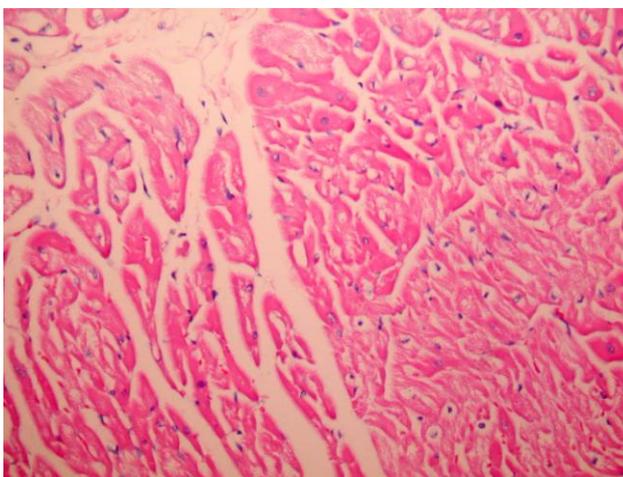


Figura 9. Fotomicrografia de corte histológico do tecido cardíaco do animal 1, demonstrando edema entre fibras musculares cardíacas. H/E. Aumento de 200X .

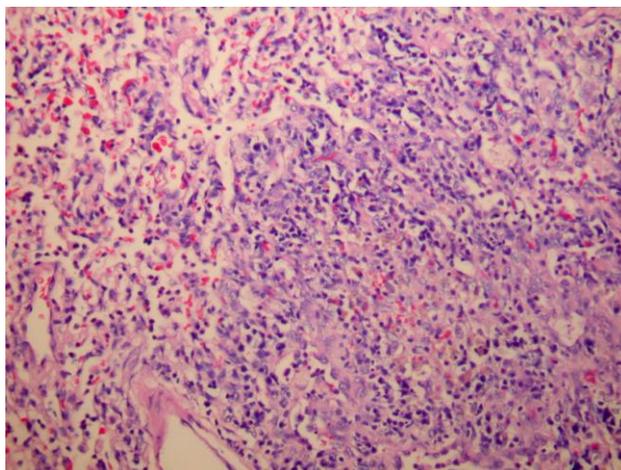


Figura 10. Fotomicrografia de corte histológico do tecido pulmonar do animal 1, demonstrando infiltrado inflamatório. H/E. Aumento de 100X.

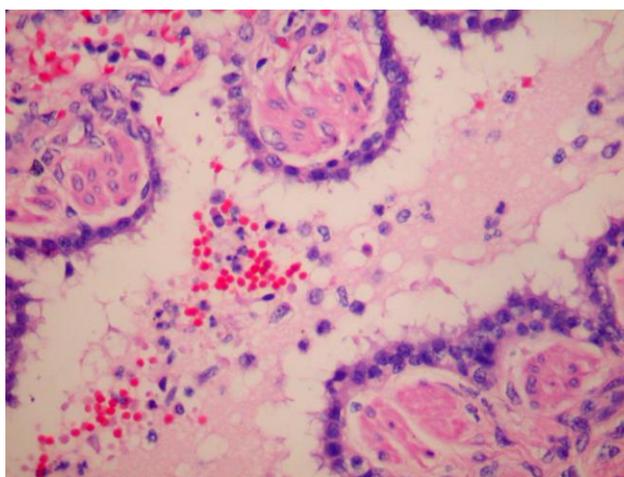


Figura 11. Fotomicrografia de corte histológico do tecido pulmonar do animal 1, demonstrando presença de hemácias e fibrina em espaço aéreo. H/E. Aumento de 400X.

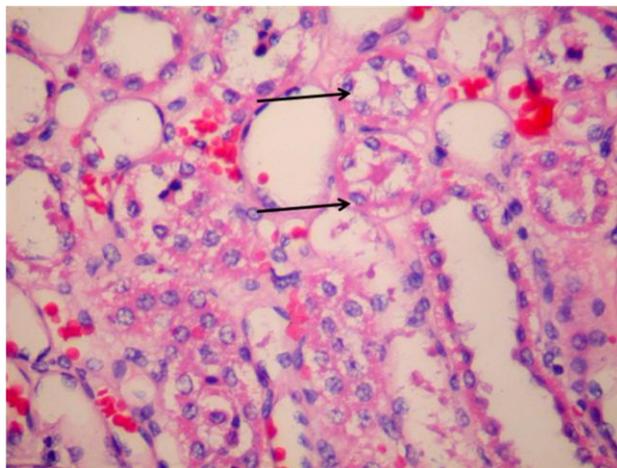


Figura 12. Fotomicrografia de corte histológico do tecido renal do animal 1, demonstrando degeneração hidrópica de segmentos tubulares renais (setas). H/E. Aumento de 400X.

### Animal 2

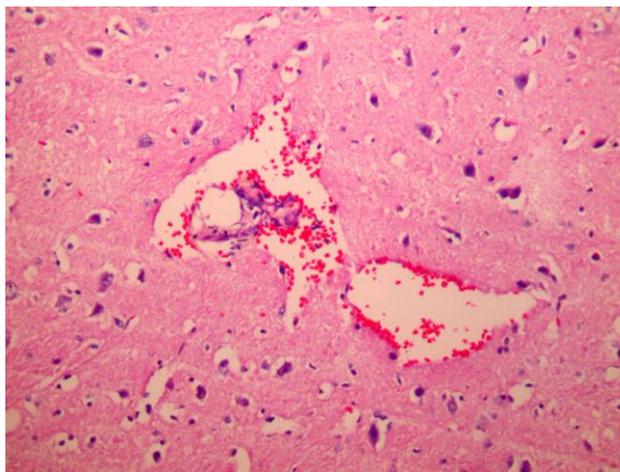


Figura 13. Fotomicrografia de corte histológico do encéfalo do animal 2, demonstrando edema perivascular e foco de microhemorragia. H/E. Aumento de 200X.

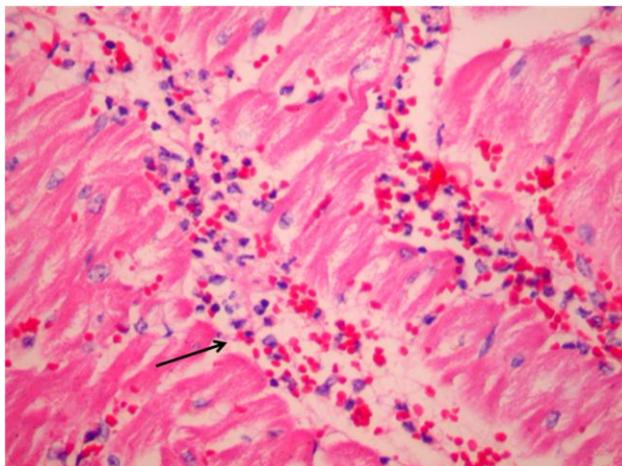


Figura 14. Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 2, demonstrado hemácias e infiltrado inflamatório misto entre os miocardiócitos (seta). H/E. Aumento de 400X.

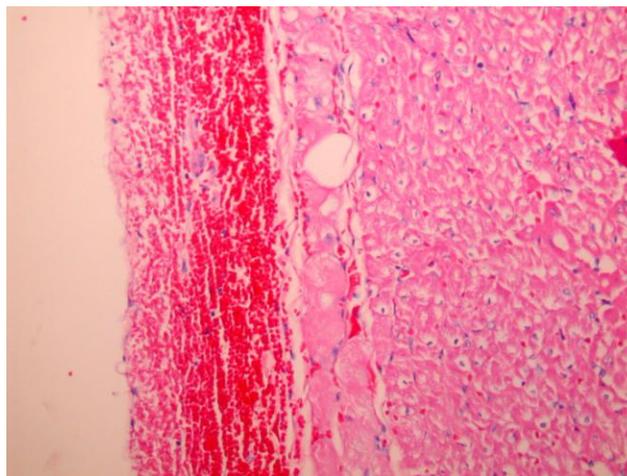


Figura 15. Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 2, demonstrado hemorragia subendocárdica. H/E. Aumento de 100X.

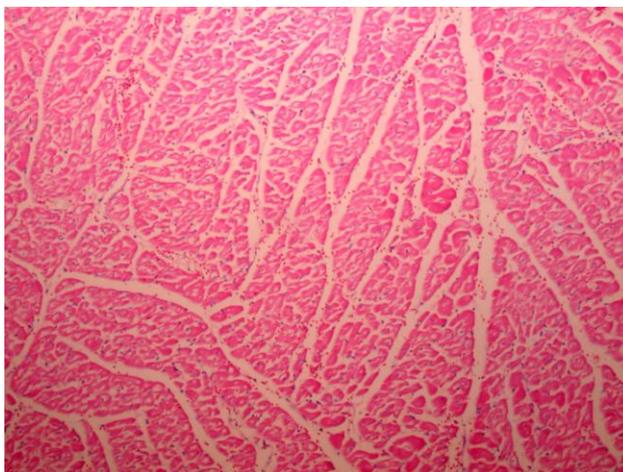


Figura 16. Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 2, demonstrado edema entre fibras cardíacas. H/E. Aumento de 100X.

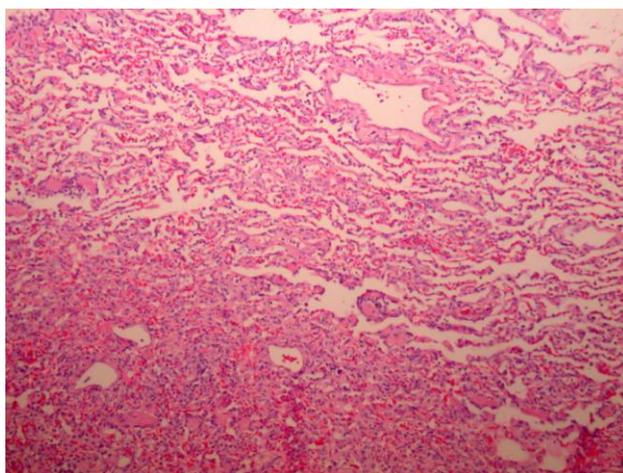


Figura 17. Fotomicrografia de corte histológico pulmonar do animal 2, demonstrado atelectasia e pneumonia intersticial crônica. H/E. Aumento de 100X.

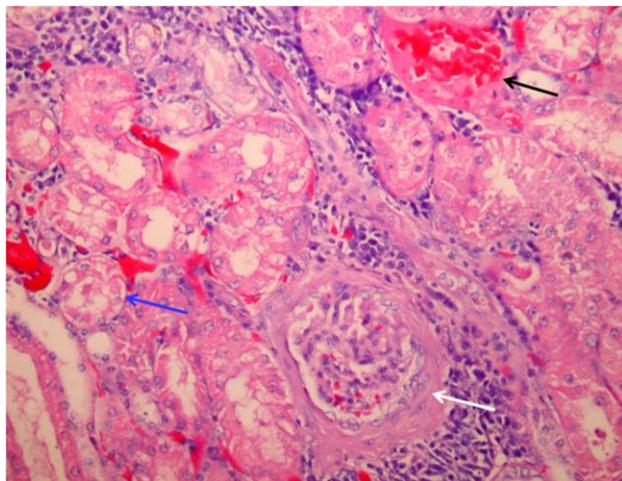


Figura 18. Fotomicrografia de corte histológico renal do animal 2, demonstrado glomerulonefrite membranosa (seta branca), degeneração hidrópica (seta azul) e congestão (seta preta). H/E. Aumento de 400X.

### **Animal 3**

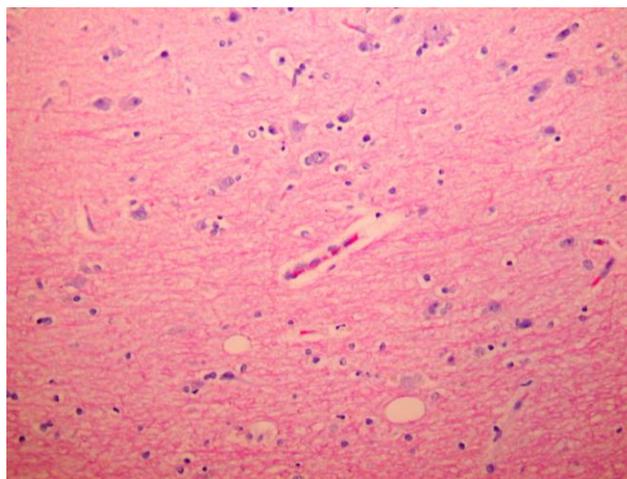


Figura 19. Fotomicrografia de corte histológico do encéfalo do animal 3, demonstrado moderado edema perivascular. H/E. Aumento de 100X.

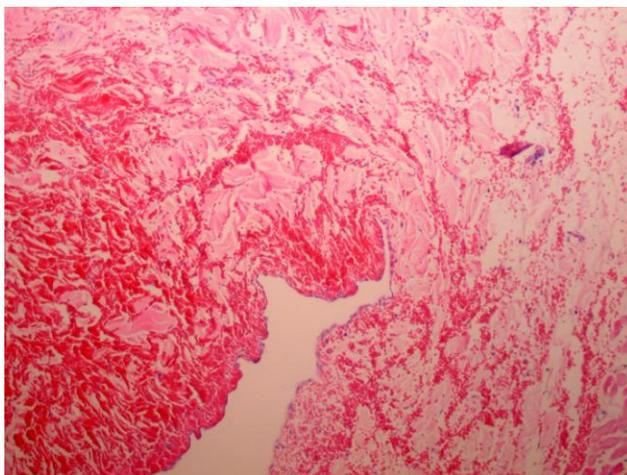


Figura 20. Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 3, demonstrado hemorragia subendocárdica e miocárdica. H/E. Aumento de 100X.

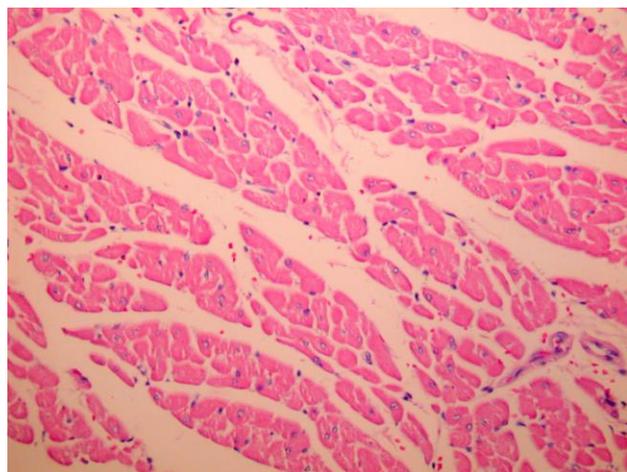


Figura 21. Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 3, demonstrado edema entre fibras musculares cardíacas. H/E. Aumento de 200X.

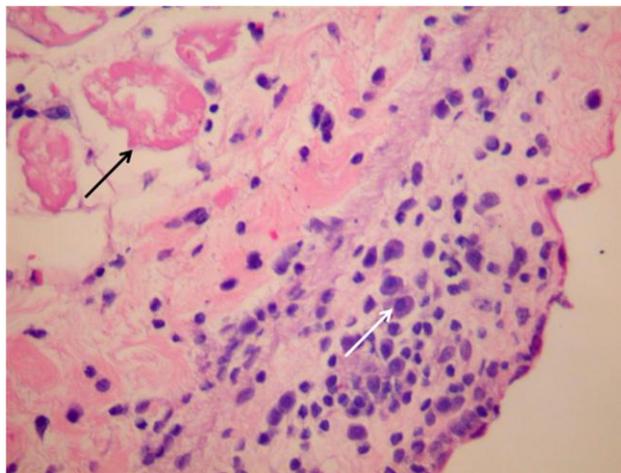


Figura 22. Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 3, demonstrado infiltrado inflamatório linfoplasmocitário em pericárdio (seta branca) e necrose de miocardiócitos (seta preta). H/E. Aumento de 400X.

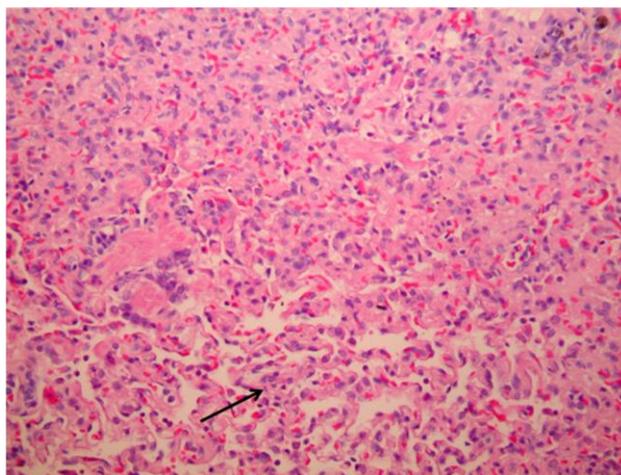


Figura 23. Fotomicrografia de corte histológico pulmonar do animal 3, demonstrado atelectasia (seta) e infiltrado inflamatório, causando espessamento de septo. H/E. Aumento de 200X.

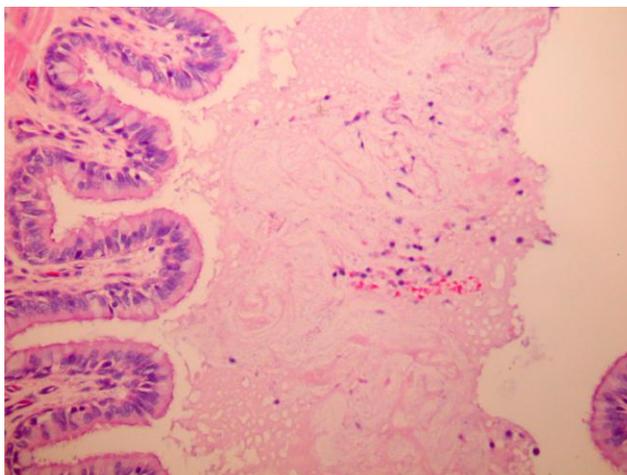


Figura 24. Fotomicrografia de corte histológico pulmonar do animal 3, demonstrado : presença de muco no interior de bronquíolos (hiperplasia mucípara). H/E. Aumento de 400X.

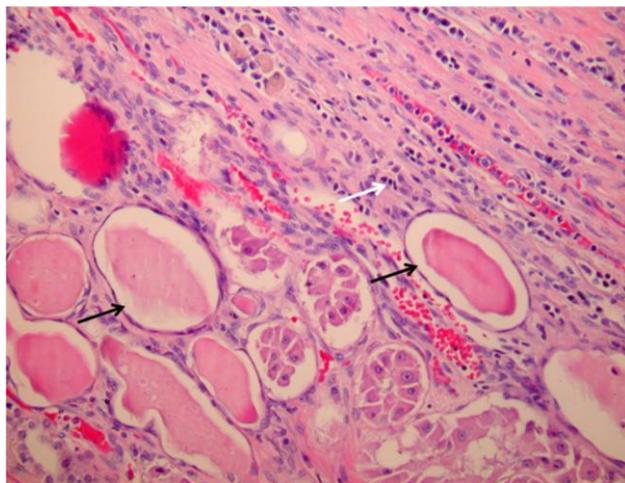


Figura 25. Fotomicrografia de corte histológico renal do animal 3, demonstrado infiltrado inflamatório intersticial (seta branca), fibrose e cilindros hialinos (setas pretas). H/E. Aumento de 200X.

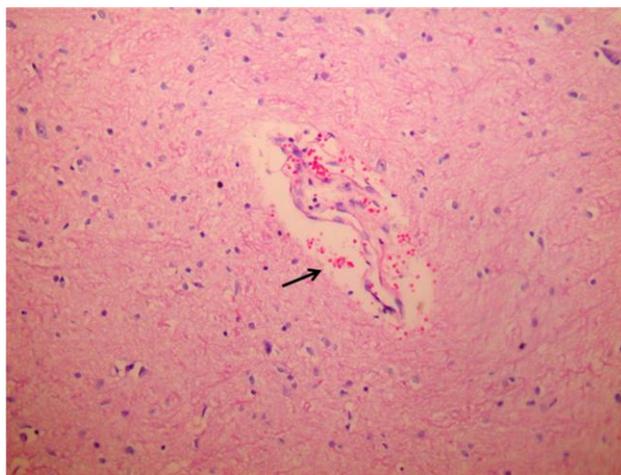
**Animal 4**

Figura 26. Fotomicrografia de corte histológico do encéfalo do animal 4, demonstrado edema e microhemorragia em encéfalo (seta). H/E. Aumento de 100X.

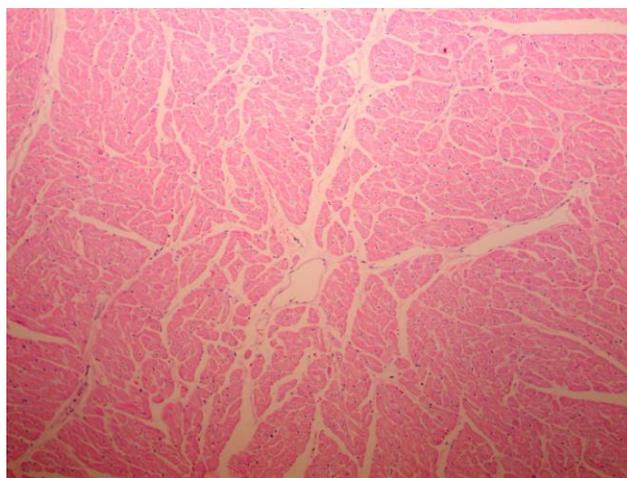


Figura 27. Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 4, demonstrado edema entre fibras cardíacas. H/E. Aumento de 100X.

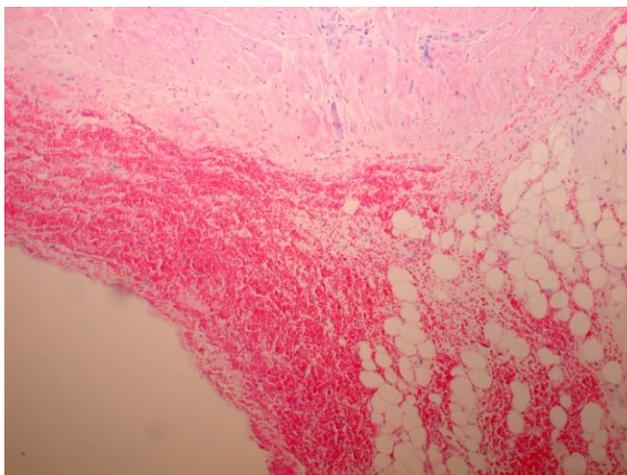


Figura 28. Fotomicrografia de corte histológico cardíaco do animal 4, demonstrado acentuada hemorragia subendocárdica. H/E. Aumento de 100X.

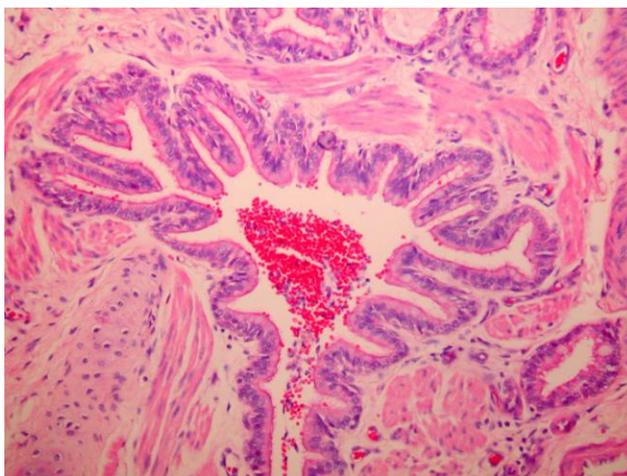


Figura 29. Fotomicrografia de corte histológico pulmonar do animal 4, demonstrado hemácias no interior de bronquíolo. H/E. Aumento de 100X.

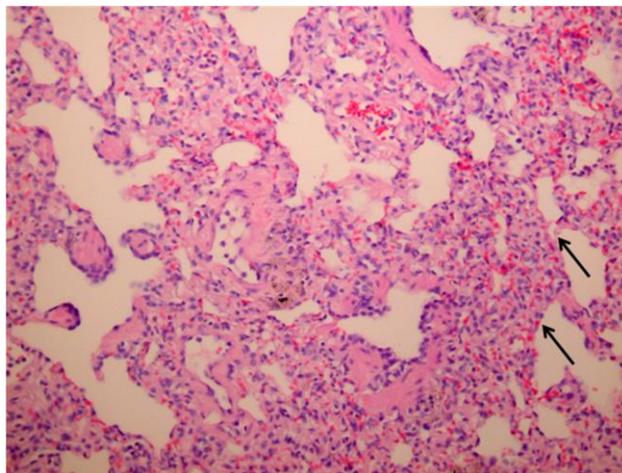


Figura 30. Fotomicrografia de corte histológico pulmonar do animal 4, demonstrado espessamento de septos interalveolares devido a infiltrado inflamatório mononuclear (setas). H/E. Aumento de 100X.

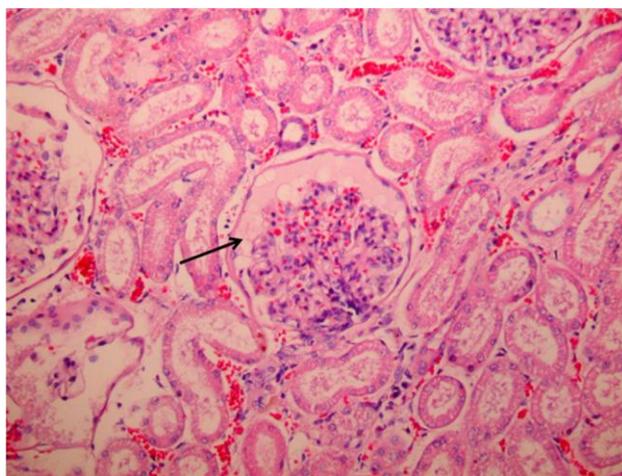


Figura 31. Fotomicrografia de corte histológico renal do animal 4, demonstrado extravasamento de conteúdo proteico no espaço capsular (seta). H/E. Aumento de 200X.

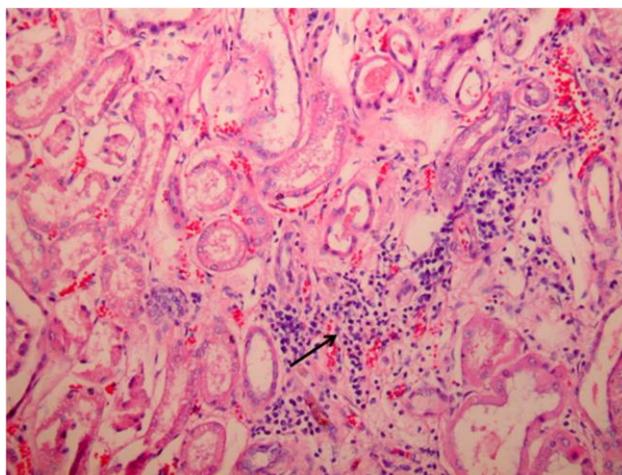


Figura 32. Fotomicrografia de corte histológico renal do animal 4, demonstrado moderada nefrite intersticial (seta). H/E. Aumento de 100X.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A técnica utilizada para a implantação da CEC em cães mostrou-se segura e de fácil execução, apesar de ter ocorrido um acidente durante a execução da técnica no primeiro cão, com ruptura da aorta, durante a realização da bolsa de fumo. Este é um acidente comum de ocorrer devido à característica do endotélio e a inexperiência do cirurgião, tendo a tendência de não se repetir conforme maior a prática, como observado também em experimento realizado por Monnet et al. (1996).

A hemorragia decorrente da ruptura da aorta no animal 1, foi solucionada com a sutura da mesma, porém tornou impossibilitada a efetivação da linha arterial através da aorta, procedendo-se então a técnica com a canulação da artéria femoral, assim como realizado em outros experimentos (ORTON et al., 2001; MARTIN et al., 2002; ORTON et al., 2005), mantendo-se o animal durante 30 minutos em CEC e uma hora de reperusão pós-CEC, assim como os demais animais, os quais não tiveram acidentes trans-cirúrgicos durante a efetivação da técnica, sendo esta realizada com destreza.

Outras complicações podem ocorrer durante a CEC, as mais graves decorrem devido à posição inadequada da cânula aórtica ou das cânulas de veias cavas. O fluxo encefálico pode ser comprometido se a extremidade distal da cânula aórtica estiver acima do tronco braquicefálico. A cânula de veia cava inferior pode penetrar em falsos trajetos como na veia hemiázigos ou hepática e comprometer a drenagem de sangue para o oxigenador, que é identificada pela diminuição do volume que retorna ao circuito de CEC, edema de face, distensão do abdômen e perda gradual do nível do reservatório de sangue (HICKEY, WESSEL, 1987). Nenhuma das complicações supracitadas foram observadas durante a aplicação da técnica de CEC nos cães avaliados.

Neste experimento optou-se pela utilização do oxigenador de membranas, ao oxigenador de bolhas, devido à sua superioridade quanto à oxigenação e menor efeito deletério, como demonstrado por diversos autores (PEARSON, 1990; HIGH, SNIDER,

BASHEIN, 1993; SOUZA, ELIAS, 2006). Também se optou pelas bombas de rolete para a função arterial e de aspiradores, seguindo o mesmo raciocínio do oxigenador, pois ambos já foram exaustivamente estudados e avaliados, sendo atualmente os mais utilizados na medicina humana (SOUZA, ELIAS, 2006) e sendo comprovada sua eficácia para utilização na CEC de cães através deste experimento.

Outro aspecto importante a se salientar é sobre as cânulas utilizadas nesta pesquisa, necessárias para drenar o sangue do átrio direito para a reinfusão do mesmo via artéria aorta, apesar de terem sido desenvolvidas para a espécie humana, mostraram-se exequíveis nos animais da espécie canina. O mesmo foi observado com o conjunto de tubos utilizados para conectar o animal à máquina de circulação extracorpórea, assim como descrito por Guyton, Williams e Hatcher (1990), já outros autores relataram uma alta incidência na formação de êmbolos pelo sistema de tubos da máquina (MOODY et al., 1995), fato não observado no presente experimento.

## 6.2 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

A pressão arterial média (PAM) permaneceu dentro da normalidade durante os tempos avaliados. Isto é explicado entre T0 e T1 devido à manutenção da volemia adequada para os animais experimentais e entre T1 e T2 devido à utilização da máquina de CEC. Porém, é relatada a hipotensão arterial como de comum ocorrência durante as manobras para a canulação da aorta e das veias cavas e deve-se, em geral, ao sangramento ou manipulação do coração, no entanto, é senso comum que se o período de hipotensão arterial for curto e a entrada em perfusão for iminente, não há necessidade de intervenção, pois a circulação logo estará a cargo da CEC (TENORIO, CUMINO, GOMES, 2005), que através do aumento das circunvoluções do rolete arterial, proporciona aumento da pressão arterial, assim como com a redução das circunvoluções, proporciona a queda da PAM, a mantendo dentro dos valores adequados para a espécie, como no presente experimento.

É comum a PAM sofrer oscilações em consequência das alterações do tônus arteriolar, da eliminação de líquidos e da redistribuição da volemia com passagem de

líquidos para o espaço intersticial (ALVES, FIORELLI, 2001), portanto, esses fatores associados podem estar relacionados com a queda da PAM entre T2 e T3 dos animais, justificando a administração de fármacos vasoativos para seu controle.

A pressão venosa central (PVC) dos animais experimentais se manteve dentro dos valores de normalidade durante todos os tempos avaliados e com poucas oscilações, explica-se este fato por estar relacionada diretamente ao retorno venoso, volemia e ao desempenho contrátil do ventrículo direito (ALVES, FIORELLI, 2001), portanto todos os animais estavam recebendo suporte adequado para a manutenção volêmica.

A PVC foi mensurada através da colocação de um cateter venoso central na veia jugular, que se mostrou técnica de fácil execução e eficaz para monitoramento hemodinâmico, administração de medicamentos e coleta de fluidos, como descrito também por Portillo et al. (2006) e Claude, Riedesel e Riedesel (2010).

A saturação arterial de oxigênio ( $\text{SaO}_2$ ) se manteve com poucas oscilações durante todo o procedimento cirúrgico. Este fato se justifica pelo animal ter sido mantido com suprimento de oxigênio 100% durante todos os tempos de avaliação do experimento, sendo anteriormente a CEC fornecido através da sonda endotraqueal, e durante a CEC suprido na própria máquina. Porém, a  $\text{SaO}_2$  não pode ser considerada isoladamente para a avaliação da oxigenação real do animal, pois somente fornece a porcentagem de saturação da hemoglobina pelo oxigênio e não a oxigenação tecidual (PIERCE, 1995; FREY, SHANN, 2003).

Para a porcentagem de  $\text{CO}_2$  ao final da expiração ( $\text{ETCO}_2$ ), as médias observadas estavam abaixo (animal 1) ou dentro do intervalo fisiológico (35 a 45 mmHg) para espécie (MUIR III, HUBBELL, 1997; NUNES, 2002) durante o protocolo experimental. Os valores que se mantiveram inferiores ao fisiológico foram provavelmente decorrentes de uma hiperventilação do animal, havendo aumento logo após o término da CEC, devido à interrupção da ventilação durante o procedimento, porém mantendo-se os valores dentro da normalidade na maioria dos animais experimentais. Apesar da hipercapnia estar relacionada com o aparecimento de arritmias cardíacas (WARD et al., 2006), estas foram observadas neste estudo, mesmo sem o aumento do  $\text{ETCO}_2$ , estando portanto relacionadas à reversão da cardioplegia e com o retorno do batimento cardíaco, ao final da CEC, sendo corrigidas rapidamente.

Com relação ao pH sanguíneo e bicarbonato, observamos diminuição progressiva do pH e do bicarbonato, quando comparamos as médias dos tempos avaliados, em concordância com o observado por Freitas (2004) em um experimento similar, porém em disparidade com Cox, Allen e Brennan (1999), que relataram o aumento progressivo do pH. Essa diminuição do pH sanguíneo observada neste experimento, deve-se a acidose metabólica, decorrente de má perfusão tecidual, que provoca hipóxia muscular, corroborando com as informações fornecidas por Guyton, Willians e Hatcher (1990) e Sant'anna e Lucchese (1994). Porém, deve-se levar em consideração que os teores de pH no sangue venoso são menores (VAN SLUIJS et al., 1983 e ILKIN et al., 1991), assim como os valores de bicarbonato são superiores em sangue venoso. Este maior teor de bicarbonato no sangue venoso é decorrente do próprio aumento na geração de CO<sub>2</sub> da respiração celular, já que parte deste gás pode ser transportado na forma de bicarbonato (KANEKO et al., 1997).

Na circulação extracorpórea, independentemente da técnica utilizada, vários são os mecanismos que levam a uma inadequada perfusão tecidual (hipofluxo, hipotermia, hiperatividade simpática e ausência de fluxo pulsátil) com conseqüente acidose metabólica (ÉVORA, GARCIA, 2008). A acidose metabólica suave ou moderada em cães não necessita de tratamento específico, sendo suficiente a correção da causa subjacente. Já acidose severa (pH < 7,2) requer tratamento com bicarbonato de sódio (BELETTINI et al., 2008), como realizado no presente experimento.

Quanto à frequência cardíaca, foi verificado aumento com a decorrência dos tempos de avaliação, quando comparamos suas médias, aumento este devido ao próprio procedimento que promove um choque no organismo animal, provocando a liberação de epinefrina, aumentando a frequência cardíaca e causando vasoconstrição periférica, assim como relatado por Guyton, Willians e Hatcher (1990) e Sant'anna e Lucchese (1994). Esse aumento também está relacionado à administração de drogas inotrópicas para manutenção do débito cardíaco ideal após a saída de CEC.

Na avaliação da frequência respiratória observou-se uma hipoventilação inicial (T0), que foi corrigida nos tempos decorrentes, pois estes animais estavam inicialmente em respiração espontânea, sendo instituída a ventilação controlada apenas após o acesso torácico. Já durante o procedimento de CEC, a hematose ocorreu pela ação do

oxigenador da máquina, período no qual a ventilação pulmonar foi interrompida. Este procedimento foi relatado por diversos autores (MONNET et al., 1996; ORTON et al., 2001; MARTIN et al., 2002; FREITAS, 2004; GRIFFITHS, ORTON, BOON, 2004) que realizaram a CEC em cães.

Quanto a aferição da temperatura pela via retal, observou-se uma elevação entre T0 e T1 e redução nos tempos seguintes, na maioria dos animais experimentais, justifica-se o fato pela presença de um sistema de aquecimento na máquina de circulação extracorpórea (SOUZA, ELIAS, 2006), procedimento este normalmente utilizado quando se objetiva manter o paciente em normotermia, como aplicado neste experimento. A redução da temperatura nos tempos conseguintes, explica-se pelo próprio procedimento cirúrgico, no qual é realizada a exposição dos órgãos intratorácicos, fazendo com que haja expressiva troca de calor com o ambiente, diminuindo a temperatura do paciente, sendo ainda corroborado com um ambiente cirúrgico climatizado para baixas temperaturas (FREITAS, 2004).

No presente experimento, optou-se manter os animais em normotermia devido a alguns inconvenientes com a aplicação da hipotermia, como por exemplo, o aumento da viscosidade sanguínea com seu esfriamento, tornando-se necessária a hemodiluição ainda mais expressiva, que causa edema por facilitar o extravasamento para o interstício de líquido capilar, condição que modifica a função do coração, pulmões e do sistema nervoso central (FARSTAD et al., 2003).

Quanto ao lactato sérico, que apresenta valor normal médio de <2,0 mM/L (SIEGEL et al., 2003), verificou-se níveis elevados, com discreto aumento já presente no T0, porém sendo este progressivo de acordo com os tempos de avaliação. Em animais saudáveis, o fígado utiliza o lactato para produção de novas moléculas de glicose. Porém, quando a produção do lactato excede a capacidade de metabolização do fígado, ocorre a acumulação do mesmo no organismo. O acúmulo patológico do lactato se deve tanto ao decréscimo da sua utilização, quanto ao aumento da sua produção (PITTARD, 1999; NEL, 2005).

Inúmeras condições podem propiciar hiperlactatemia, tais como: privação de oxigênio (hipóxia tecidual), sepse, infusão de adrenalina, deficiência de tiamina, alcalose (metabólica ou respiratória), disfunção hepática e intoxicação por nitroprussiato

(JAMES et al., 1999; SILVA *et al.*, 2001). A intoxicação por nitroprussiato (cianeto) também eleva o lactato devido à hipóxia tecidual (SILVA *et al.*, 2001). Diante do exposto anteriormente, pode-se inferir que a hiperlactatemia ocorrida neste experimento foi decorrente de hipóxia tecidual, não pela utilização do nitroprussiato, pois este não foi administrado em nenhum momento durante o procedimento, mas devido à hipoperfusão ocasionada pela CEC.

A oxigenação tecidual durante e após a utilização da CEC mostrou-se neste experimento significativamente reduzida, detectada por haver uma redução dos níveis de O<sub>2</sub> circulante no sangue venoso, principalmente devido à técnica de hemodiluição, em concordância com outros autores (GUYTON, WILLIAMS, HATCHER, 1990; KIRKLIN, KIRKLIN, 1990; FREITAS, 2004). Também se deve considerar a hemólise ocasionada pelos oxigenadores de membrana, corroborando com Guyton, Williams e Hatcher (1990); Sant'Anna e Luchese (1994); Souza e Elias (2006). É importante destacar que devido a CEC determinar o contato do sangue com as superfícies de estruturas não fisiológicas, provoca redução severa no número de hemácias circulantes e redução do hematócrito, além de alterações plaquetárias, das proteínas da coagulação e do sistema fibrinolítico (HORROW, 1993; SOUZA, ELIAS, 2006).

Com relação ao acréscimo observado nos valores de PvO<sub>2</sub> em tempos distintos de diferentes animais, ocorreu devido à administração de uma bolsa de sangue total, sendo esta fornecida conforme o hematócrito do animal atingisse um valor inferior a 20%, portanto justificando essa melhora na oxigenação tecidual em diferentes tempos de avaliação. Porém, a administração de sangue estocado também apresenta um ponto negativo que é a presença de uma considerável carga de radicais ácidos, resultante em grande parte do acúmulo de ácidos orgânicos, dentre eles o ácido cítrico do anticoagulante e o ácido láctico gerado pela hipotermia da estocagem (ÉVORA, GARCIA, 2008), contudo evitou-se a infusão de maior quantidade de ácido láctico realizando-se a coleta da bolsa de sangue imediatamente antes do início do procedimento cirúrgico, minimizando a acidificação ainda maior do sangue e tecidos.

Quanto à elevação dos índices de CO<sub>2</sub> no sangue venoso, faz com que concordemos com alguns autores, que relatam que ocorre sequestro de leucócitos e plaquetas pelos pulmões durante a CEC (BANDO et al., 1990; MAYERS et al., 1996;), a

síndrome da angústia respiratória após tal procedimento (JOHNSON et al., 1994; HOLMBERG, 1998; NIEMAN, et al., 1999), e a liberação de radicais livres, leucotrienos e elastase, devido a ativação de neutrófilos sequestrados nos pulmões (LIU et al., 2000), fatores estes que provocam insuficiente ventilação pulmonar e elevação dos níveis de CO<sub>2</sub> sanguíneo (FREITAS, 2004).

A avaliação bioquímica só pôde ser realizada no primeiro tempo de coleta (T0), devido ao alto nível de hemólise observada no soro dos tempos seguintes. Com esta avaliação prévia, pode-se perceber que todos os animais apresentavam-se com os valores analisados dentro da normalidade, com isto, infere-se que não possuíam lesões hepáticas, renais, ou cardíacas (KANEKO et al., 1997). Porém, também se notou uma hiperproteinemia no animal 2 e hiperalbuminemia na maioria dos animais, com exceção do animal 4, este fato pode ter ocorrido devido aos animais apresentarem baixo nível de atividade física, porém se alimentarem com ração de alto teor proteico (MARCON et al., 2010). Outra causa comumente associada a estas alterações é a desidratação (GONZÁLEZ et al., 2001), no entanto todos os animais estavam recebendo água à vontade, sendo restringida apenas nas oito horas prévias ao procedimento cirúrgico.

Quando se avalia o hematócrito e a contagem de plaquetas pode-se notar a queda desses parâmetros, conforme o progredir do tempo de avaliação experimental, em oposição ao que ocorre em alguns animais com a concentração de hemoglobina corpuscular média, observando-se um aumento; isto se deve em parte pela hemólise devido ao próprio procedimento de CEC. Diversos trabalhos discorrem acerca das alterações ocasionadas pela CEC, dentre as quais, alterações hematológicas, como a hemólise (SANT'ANNA; LUCCHESI, 1994; JEGGER et al., 2007; VIEIRA et al., 2009), agregações plaquetárias e trombocitopenia (HOLMBERG, 1998; HUDETZ et al., 1999).

Outro fator que deve ser levado em consideração é a hemodiluição, principalmente porque em cães é necessário maior volume de perfusato para preencher o sistema, gerando maior diluição de hemácias, fatores da coagulação e proteínas (TENORIO, CUMINO, GOMES, 2005). Ainda deve-se considerar a hemorragia, que é comum após a CEC em recém-nascidos (MANNO et al., 1991; KERN et al., 1992; D'ERRICO, SHAYEVITZ, MARTINDALE, 1996) e também foi observada nos animais experimentais, ocorrendo em maior intensidade no animal 2 e 4. Embora a percepção atual seja de

que o manuseio da coagulação e sua monitoração durante a perfusão não sejam ideais, não há, até o momento, alternativas melhores (OLIVER, 2003), portanto todos os animais foram mantidos com monitoramento do tempo de coagulação ativado (TCA) e após a administração de protamina, retornaram ao padrão de normalidade e ainda assim ocorreram hemorragias em intensidades distintas entre os animais experimentais.

A contagem de leucócitos totais encontrava-se, inicialmente, dentro dos parâmetros de normalidade para a espécie e apesar de ser esperado um aumento neste parâmetro pela maior exposição do sangue às superfícies não endoteliais, induzindo no organismo uma resposta inflamatória mais intensa (TENORIO, CUMINO, GOMES, 2005), nos tempos consequentes esses valores tiveram redução, que pode estar relacionada à hemodiluição inerente à CEC.

Inúmeros pesquisadores referem que os efeitos deletérios da CEC estão relacionados com o desenvolvimento da "Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica" (SIRS), caracterizada pelo comprometimento pulmonar, renal, cerebral e cardíaco (BRASIL, et al., 1999; AULER, CHIARONI, 2000; NOGUEIRA et al., 2008) que pode ser observado neste experimento pelos achados histopatológicos.

Em relação aos resultados da avaliação histopatológica do encéfalo, pode-se observar edema perivascular em todos os animais e foco de microhemorragia no animal 2 e 4. O efeito da CEC sobre o sistema nervoso deve ser considerado, pois se entende que no transcurso da perfusão pode ocorrer um aumento da pressão arterial, principalmente em idosos, que com facilidade desenvolvem edema e hemorragia cerebral (SOUZA, ELIAS, 2006). Além disso, a CEC pode ocasionar processos embólicos com danos cerebrais irreversíveis (NEWMAN et al., 2001).

Quanto à avaliação histológica do tecido cardíaco, verificou-se que o edema entre fibras cardíacas foi um achado comum a todos os animais, a hemorragia miocárdica esteve presente somente no animal 2, e a hemorragia subendocárdica ocorreu em todos os animais, exceto o animal 1. Já a miocardite e a pericardite, só acometeram o animal 2 e 3, respectivamente, sendo que no último foi encontrada necrose de miocardiócitos, achados estes similares aos encontrados por Freitas (2004). Algumas das lesões encontradas são decorrentes da isquemia/reperfusão, termo utilizado para descrever alterações funcionais e estruturais que se tornam aparentes durante o

restabelecimento do fluxo após um período de isquemia. Tal lesão produz dano de intensidade variável ao endotélio coronariano sendo a reperfusão o principal agente agressor (NAKANISHI et al., 1994; VINTEN-JOHANSEN, SATO, ZHAO, 1995; LAUTEN et al., 2009).

No campo da cirurgia cardíaca observam-se períodos de isquemia/reperfusão durante o curso de operações rotineiramente realizadas. O pinçamento eletivo da aorta, iniciando o tempo cirúrgico principal, e o posterior despinçamento ao término deste, representam o binômio isquemia/reperfusão carregando consigo o potencial de produzir lesão ao endotélio coronariano (VOLPE et al., 2002), neste experimento o tempo de clampeamento da aorta foi de 20 minutos, tempo suficiente para ocorrer lesões decorrentes de isquemia/reperfusão. Este tipo de lesão acarreta disfunção endotelial e afeta drasticamente a liberação basal estimulada pelo óxido nítrico, resultando em mudanças que propiciam aderência leucocitária, migração celular transendotelial, coagulação e aumento do tono vascular (LAUTEN et al., 2009).

Em relação aos resultados da avaliação histopatológica do tecido pulmonar, observou-se apenas no animal 1 a presença de hemácias e fibrina em espaço aéreo; a atelectasia esteve presente no animal 2 e 3; já o infiltrado inflamatório intersticial foi de comum ocorrência a quase todos os animais experimentais, exceto o animal 1; o animal 3 apresentou muco em bronquíolos; e o animal 4 hemorragia bronquiolar. Alterações semelhantes às encontradas em outro estudo de microscopia eletrônica de cães submetidos à CEC (FREITAS, 2004).

Segundo Cox et al. (2000), a atelectasia é a complicação mais frequente na CEC, essa alteração pode ser ocasionada por diminuição da capacidade residual funcional (JOHNMARKER, NORDSTROM, WERNER, 1986), pelas alterações da mecânica da caixa torácica e do tecido pulmonar (LOCKE, GRIFFITHS, MOULD, 1990), por aumento da resistência das vias aéreas (VAN BELLE, et al., 1992), pela dor pós-operatória (SHAPIRA et al., 1990) e por paralisia do nervo frênico (KOLLEF, WRAGGE, PASQUE, 1995).

Já no presente estudo, a alteração mais frequente foi pneumonia intersticial, que acometeu 75% dos animais experimentais, o que está de acordo com Laffey, Boylan e Cheng (2002) que relatam a CEC como causa de intensa resposta inflamatória em

adultos e crianças com importantes implicações clínicas para diversos órgãos (LAFHEY, BOYLAN, CHENG, 2002). Porém entra em discordância com outro autor, que relata a principal alteração pulmonar causada pela CEC como o edema pulmonar (TENORIO, CUMINO, GOMES, 2005), que não foi observado neste estudo.

São vários os fatores relacionados à CEC capazes de causar resposta inflamatória, como a exposição do sangue às superfícies não endoteliais dos circuitos da CEC, a hipotermia profunda, os fenômenos de isquemia-reperfusão, a hemodiluição e a tensão gerada pelo fluxo contínuo sobre a parede dos vasos. A maioria dos marcadores periféricos da inflamação está aumentada durante e após a CEC e estas substâncias liberadas no sangue provocam lesão celular com disfunção em diversos órgãos (BRIX-CHRISTENSEN, 2001), mas são as alterações nos pulmões e no coração que trazem as repercussões imediatas (STAYER et al., 2004).

Em relação aos resultados da avaliação histopatológica do tecido renal, pode-se perceber a ocorrência de disfunção renal pós-CEC, que é uma das complicações mais importantes associadas com a circulação extracorpórea e tem um grande impacto na morbidade e mortalidade em pacientes (GRAYSON et al., 2003; CHERTOW et al., 2005; ST. ANDRE, DEL ROSSI, 2005).

Nos animais experimentais a lesão de maior ocorrência foi o infiltrado inflamatório, que pode estar relacionado com o desenvolvimento da SIRS, que provoca comprometimento renal, além de outros efeitos deletérios ao organismo animal (BRASIL, et al., 1999; AULER, CHIARONI, 2000; NOGUEIRA et al., 2008), porém a disfunção renal pré-operatória continua a ser o mais importante preditor independente de insuficiência renal pós-operatória em cirurgia cardíaca e não cardíaca (CHERTOW et al., 2005), sendo que através das análises bioquímicas de ureia e creatinina, pode-se inferir que os cães não apresentavam este tipo de lesão prévia, com exceção do animal 3, que através de análise histopatológica, pode-se observar fibrose renal, apesar dos parâmetros bioquímicos de normalidade.

Outros indicadores são o uso de inotrópicos, idade avançada, insuficiência cardíaca, doença valvar, cirurgia de emergência e hemorragia (CHERTOW et al., 2005). Todos eles, em conjunto ou individualmente, podem influenciar a disfunção renal ou insuficiência renal aguda (LEMA et al., 2008).

## 7 DESAFIOS

A circulação extracorpórea é uma técnica possível de ser aplicada a cães se alguns desafios forem superados, tais como:

- Adaptações no circuito extracorpóreo, com a utilização de tubos mais curtos e maior experiência do perfusionista na perfusão de cães;
- Adequações no trans e pós-operatório, como um melhor controle de temperatura e aplicação da ventilação mecânica;
- Redução da lesão tecidual, claramente evidenciada através da acidose que os pacientes apresentaram, através da aplicação de hipotermia controlada nestes pacientes, ou da utilização de mecanismos de proteção celular.

## 8 CONCLUSÃO

Conseguindo-se alcançar os desafios acima descritos, de forma com que as alterações decorrentes da circulação extracorpórea não ocasionem danos graves ao organismo animal, haverá um aumento na sobrevivência e então a possibilidade de aplicação na rotina veterinária.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKUTSU, T.; KOLFF, W. J. Permanent substitute for valves and hearts. **Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs**, v. 4, p. 230, 1958.
- ALVES, F. C. G.; FIORELLI, A. I. Monitorização hemodinâmica durante a circulação extracorpórea. **Revista Latinoamericana de Tecnologia Extracorpórea**, v. 8, p. 1, 2001.
- ANDRADE, J. N. B. M.; STOPIGLIA, A. J.; FANTONI, D. T.; ABDUCH, M. C. D.; KAHVEGIAN, M. Estudo hemodinâmico e hemogasométrico da técnica de “Outflow Occlusion” em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, p. 31-33, 2006.
- ANDREASEN, A. T.; WATSON, F. Experimental cardiovascular surgery: further experiments on the azygos factor. **Brasilian Journal of Surgery**, v. 40, n. 164, p. 616-621, 1953.
- AULER, Jr., J. O. C.; CHIARONI, S. Circulação extracorpórea: prevenção e manuseio de complicações. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 50, n. 6, p. 464-469, 2000.
- BELETTINI, S. T.; ALBERTON, L. R.; SILVA, R. P. B.; STEL, R. F.; LOURENÇO, W. S.; PACHALY, J. R. Avaliação dos níveis séricos de lactato em cães submetidos a anestesia dissociativa. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 11, n. 2, p. 87-95, jul./dez. 2008
- BRAILE, D. M.; GODOY, M. F. História da Cirurgia Cardíaca. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 66, n. 6, p. 329-337, 1996.
- BRASIL, L. A.; GOMES, W. J.; SALOMÃO, R.; FONSECA, J. H. P.; BRANCO, J. N. R.; BUFFOLO, E. Uso de corticóide como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 14, n. 3, p. 254-268, 1999.
- BRIX-CHRISTENSEN, V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 45, p.671-679, 2001.
- BROURMAN, J. D.; SCHERTEL, E. R.; HOLT, D. W.; OLSHOVE, V. A. Cardiopulmonary bypass in the cat. **Veterinary Surgery**, v. 31, n. 5, p. 412-417, 2003.
- BUREAU, S.; MONNET, E.; ORTON, C. E. Evaluation of survival rate and prognostic indicators for surgical treatment of left-to-right patent ductus arteriosus in dogs: 52 cases (1995–2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 11, p. 227, 2005.

CAKIR, O.; ORUC, A.; EREN, S.; BUYUKBAYRAM, H.; ERDINC, L.; EREN, N. Does sodium nitroprussiate reduce lung injury under cardiopulmonary bypass. **European Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 23, n. 6, p. 1040-1045, 2003.

CAMISHION, R. C.; FRAIMOW, W.; KELSEY, D. M. et al. Effect of partial and total cardiopulmonary bypass with whole blood or hemodilution priming on pulmonary surfactant activity. **Journal of Surgical Research**, v. 8, p. 1-16, 1968.

CHERTOW GM, BURDICK E, HONOUR M, BONVENTRE JV, BATES DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, p. 3365-3370, 2005.

CLAUDE, A. K.; RIEDESEL, D.; RIEDESEL, E. A. Electrocardiography-guided and retrospective analysis of central venous catheter placement in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 97-105, 2010.

COOLEY, D. A.; BEALL, A. C. Jr.; GRONDIN, P. Open-heart operations with disposable oxygenators, 5 per cent dextrose prime, and normothermia. **Surgery**, v. 52, n. 5, p. 713-719, 1962.

COOLEY, D. A.; LIOTTA, D.; HALLMAN, G. L. et al. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. **American Journal of Cardiology**, v. 24, p. 723, 1969.

COSTA, I. A. História da cirurgia cardíaca brasileira. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 13, n. 1, p. 1-7, 1998.

COX, Jr, C. S.; ALLEN, S. J.; BRENNAN, N.; Analyses of intestinal microvascular permeability associated with cardiopulmonary bypass. **European Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 23, n. 6, p. 1040-1045, 2003.

COX, C. M.; ASCIONE, R.; COHEN, A. M.; DAVIES, I. M.; RYDER, I. G.; ANGELINI, G. D. Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 69, n. 1, p. 140-145, 2000.

CRAFOORD, C.; NORBEG, B.; SENNING, A. Clinical studies in extracorporeal circulation with a heart-lung machine. **Acta Chirurgica Scandinavica**, v. 112, p. 220-245, 1957.

DENNIS, C.; SPRENG, D. S.; NELSON, G. E. Jr. et al. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients and application to one case. **Annals of Surgery**, v. 134, p. 709-721, 1951.

D'ERRICO, C.; SHAYEVITZ, J. R.; MARTINDALE, S. J. Age-related differences in heparin sensitivity and heparin-protamin interactions in cardiac surgery patients. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 10, p.451-457, 1996.

DESPOTIS, G. J.; GRAVLEE, G.; FILOS, K.; LEVY, J. et al. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery. **Anesthesiology**, v. 91, p.1122-1151, 1999.

DEVRIES, W. C. The permanent artificial heart: four case reports. **JAMA**, v. 259, p. 849, 1988.

DITTRICH, S.; SCHUTH, A.; AURICH, H. et al. Haemodilution improves organ function during normothermic cardiopulmonary bypass: investigations in isolated perfused pig kidneys. **Perfusion**, v. 15, n. 3, p. 225-229, 2000.

DODRILL, F. D. Operation for coarctation of the aorta in older patients. **Journal of Michigan State Medical Society**, v. 50, p. 1424-1426 e 1437, 1951.

ÉVORA, P. R. B.; GARCIA, L. V. Equilíbrio ácido-base. **Medicina**, v. 41, n. 3, p. 301-311, 2008.

FARSTAD, M.; HELTNE, J. K.; RYNNING, S. E.; LUND, T.; MONGSTAD, A.; ELIASSEN, F.; HUSBY, P. Fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets - effects of hypothermia and different cooling protocols. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 47, p.397-406, 2003.

FELIPOZZI, H. J.; SANTOS, R. G.; D'OLIVEIRA, L. G. et al. Experiência atual da correção radical dos defeitos intra-cardíacos sob visão direta com emprego do coração pulmão artificial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 11, p. 249, 1958.

FRAME, S.; COHEN, P. GSK-3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. **The Biochemical Journal**, n. 359, p. 1-16, 2001.

FRANSEN, E.; MAESSEN, J.; DENTENER, M. et al. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. **Chest**, v. 116, n. 5, p. 1233-1239, 1999.

FRAZIER, O. H.; MYERS, T. J.; GREGORIC, I. Total Artificial Heart. Cohn Lh, ed. Cardiac Surgery in the Adult. **New York: McGraw-Hill**, p. 1629-1638, 2008.

FREITAS, R. R.; STOPIGLIA, A. J.; IRINO, E. T.; LARSSON, M. H. M. A.; Tetralogia de Fallotem cão. **Ciência Rural**, v. 33, n. 6, p.1179-1184, 2003.

FREITAS, R. R. **Avaliação de alterações ocasionadas pela circulação extracorpórea em cães: estudo clínico, laboratorial e anátomo-histopatológico do coração e pulmões**. 2004. 152 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

FREY, B.; SHANN, F. Oxygen administration in infants. **Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal**, v. 88, p. 84-88, 2003.

FREITAS, R. R., NOGUEIRA, G. A. K. A.; IRINO, E. T.; SOUZA, S. L.; STOPIGLIA, A. J.; FANTONI, D. T.; BARBUSCI, L. O. D.; LARSSON, M. H. M. A.; JATENE, F. B.; Diagnosis and surgical correction of atrial septal defect by the inflow occlusion technique. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 42, n. 3, p. 193-196, 2005.

GALLETTI, P. M.; BRECHER, G. A. Heart-Lung Bypass. Principles and Techniques of Extracorporeal Circulation. **Grune & Stratton**, New York, 1962.

GARCIA, D. C.; STOPIGLIA, A. J.; MINGRONE, L. E.; FANTONI, D. T.; PAULO, R. T. C. Avaliação hemogasométrica de cães submetidos à parada circulatória total através do “Inflow Occlusion” – resultados preliminares. **Revista Universidade Rural**, v. 25, p. 272-273, 2005.

GARCIA, D. C. **Parada circulatória total em cães por diferentes períodos de tempo através da técnica de “Inflow Occlusion”**. **Avaliação Clínica e Hemogasométrica**. 2006. 93f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

GIBBON, J. H. Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. **Minnesota Medical Journal**, v. 37, p. 171, 1954.

GOMES, W. J.; SABA, J. C.; BUFFOLO, E. 50 anos de circulação extracorpórea no Brasil: Hugo J. Felipozzi, o pioneiro da Circulação Extracorpórea no Brasil. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 20, n. 4, edição especial, III-VIII, 2005.

GONZÁLEZ, F. H. D.; CARVALHO, V.; MÖLLER, V. A.; DUARTE, F. R. Perfil bioquímico sangüíneo de cães e gatos na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Arquivos da Faculdade de Veterinária UFRGS**. v. 29, p. 1-6, 2001.

GRAVLEE, G. P.; ROGERS, A. T.; DUDAS, L. M. et al. Heparin management protocol for cardiopulmonary bypass influences postoperative heparin rebound but not bleeding. **Anesthesiology**, v. 76, p. 393-401, 1992.

GRAYSON AD, KHATER M, JACKSON M, FOX MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 75, p. 1829-1835, 2003.

GRIFFITHS, L. G.; ORTON, E. C.; BOON, J. A. Evaluation of techniques and outcomes of mitral valve repair in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, p. 1941-1945, 2004.

GUYTON, R. A.; WILLIAMS, W. H.; HATCHER, Jr., C. R. Techniques of cardiopulmonary bypass. In: HURST, J. W. et al. **The Heart**, 7 ed., Filadélfia: McGraw-Hill Inc, 1990, p. 2194-2200.

IRINO, E. T.; STOPIGLIA, A. J.; LARSSON, M. H. M. A.; FANTONI, D. T.; AIELLO, V. D.; KAVHEGIAN, M. A. P.; SIMÕES, E. A.; SANTOS, A. L. S.; GAMA FILHO, H. A. N. Avaliação eletrocardiográfica em cães submetidos à pneumonectomia direita. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n.8, p. 599-604, 2009.

HALLER, J. D.; CERRUTI, M. M. Heart transplantation in man: Compilation of cases – January 1, 1964 to October 23, 1968. **American Journal of Cardiology**; v. 22, p. 840-843, 1968.

HANNON, J. P.; BOSSONE, C. A.; WADE, C. E. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. **Laboratory Animal Science**, v.40, p.293-299, 1990.

HARKEN, D. W. The emergency of cardiac surgery. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 98, p. 805-813, 1989.

HEDLUND, K. D. A Tribute to Frank F. Allbritten. **Texas Heart Institute Journal**, v. 28, n.4, p. 292-296, 2001.

HESSEL, E. A. Cardiopulmonary bypasscircuitry and cannulation techniques. In: GRAVLEE, G. P.; DAVIS, R. F.; UTLEY, J. R. Cardiopulmonary bypass: principles and practice. Baltimore, **Willians & Wilkings**, 1993.

HICKEY, P. R.; WESSEL, D. C. Anesthesia for Treatment of Congenial Heart Disease, em: Kaplan JA. **Cardiac Anesthesia**, 2 ed., Philadelphia, WB Saunders, p.635-724, 1987.

HIGH, K.M; SNIDER, M.T.; BASHEIN, G. Principles of Oxygenator Function: Gas Exchange, Heat Transfer, and Blood-Artificial Surface Interaction. In: Gravlee, G.P.; Davis, R.F.; Ytley, J.R. **Cardiopulmonary Bypass, Principles and Practice**. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993.

HOLMBERG, D. L. Auxílio circulatório extracorpóreo. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 2 ed. São Paulo: Editora Manole, p. 1105-1110, 1998.

HORROW, J. C. Management of Coagulopathy Associated with Cardiopulmonary Bypass. In: GRAVLEE, G. P.; DAVIS, R. F.; UTLEY, J. R. **Cardiopulmonary Bypass. Principles and Practice**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993.

HUDETZ, A. G.; WOOD, J. D.; BISWAL, B. B. et al. Effect of hemodilution on RBC velocity, supply rate, and hematocrit in the cerebral capillary network. **Journal of Applied Physiology**, v. 87, n. 2, p. 505-509, 1999.

ILKIN, J.E.; ROSE, R.J.; MARTIN, C.A. A comparison of simultaneously collected arterial, mixed venous, jugular venous and cephalic venous blood samples in the assessment of blood-gas and acid-base status in the dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.5, p.294-298, 1991.

JAMES, J. H.; LUCHETTE, F. A; MCCARTER, F. D.; FISCHER, J. E. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. **The Lancet**, v. 354, n. 9177, p. 505-508, 1999.

JEGGER, D.; HORISBERGER, J.; JACHERTZ, M.; SEIGNEUL, I.; TOZZI, P.; DELAY, D.; VON SEGESSER, L. K. A novel device for reducing hemolysis provoked by cardiomy suction during open heart cardiopulmonary bypass surgery: a randomized prospective study. **Artificial Organs**. v. 31, n. 1, p. 23-30, 2007.

JOHNMARKER, C.; NORDSTROM, L.; WERNER, O. Change in functional residual capacity during cardiac surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 58, p. 428-432, 1986.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5.ed. San Diego : Academic, 1997. 932p.

KERN, F. H.; MORANA, N. J.; SEARS, J. J.; HICKEY, P. R. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 54, p.541-546, 1992.

KHAN, M. N. The relief of mitral stenosis: an historic step in cardiac surgery. **Texas Heart Institute Journal**, v. 23, p. 258-266, 1996.

KIRKLIN, J. K.; KIRKLIN, J. W. Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. In: SABISTON, Jr., D. C.; SPENCER, F. C. **Surgery of the Chest**. 5 ed., Minnesota: W. B. Saunders Company, 1990, p. 1107-1125.

KLEMENT, P.; KLEMENT, G.; DEL NIDO, P.; WILSON, G. J.; MICKLEBOROUGH, L. Technique and postoperative management for successful cardiopulmonary bypass and open-heart surgery in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 190, n. 7, p. 869-874, 1987.

KOLLEF, M. H.; WRAGGE, T.; PASQUE, C. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical. **Chest**, v. 107, p. 1395-1401, 1995.

KREIMEIER, U.; MESSMER, K. Hemodilution in clinical surgery: state of the art 1996. **World Journal of Surgery**, v. 20, n. 9, p. 1208-1217, 1996.

KURUSZ, M. Early techniques of extracorporeal circulation. **Perfusion**, v. 18, n. 3, p.191-200, 2003.

KWASNICKA, K. L.; STOPIGLIA, A. J.; FREITAS, R. R.; FANTONI, D. T. Avaliação hemogasométrica durante a parada circulatória total – *Inflow Occlusion* – aplicada por diferentes períodos de tempo em cães saudáveis. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 37, n. 3, p. 234-242, 2000.

LAFHEY, J. G.; BOYLAN, J. F.; CHENG, D. C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. **Anesthesiology**, v. 97, p.215-252, 2002.

LAUTEN, A.; MAJOS, E.; MÜHLICH, A.; WAHLERS, T.; WEIDER, S.; FISCHER, J. H.; FIGULLA, H. R.; BLOCH, W. Ischemia-reperfusion injury activates early extracellular matrix processing and expression of endostatin in the heart with differential effects of temperature. **Basic Research in Cardiology**, v. 104, p. 559–569, 2009.

LEMA, G.; CANESSA, R.; URZÚA, J.; JALIL, R.; MORÁN, S.; CARVAJAL, C.; AESCHLIMANN, N.; MERINO, W.; JAQUE, M. P. Función renal en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea: Pacientes valvulares y coronarios. **Revista Médica de Chile**, v. 136, p. 459-466, 2008.

LILLEHEI, C. W. The birth of open-heart surgery: then the golden years. **Cardiovascular Surgery**, v. 2, p. 308-317, 1994.

LOCKE, T. J.; GRIFFITHS, T. L.; MOULD, H. Rib cage mechanics after median sternotomy. **Thorax**, v. 45, p. 465-468, 1990.

MANNO, C. S.; HEDBERG, K. W.; KIM, H. C.; BUNIN, G. R.; NICOLSON, S.; JOBES, D.; SCHWARTZ, E.; NORWOOD, W. I. Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. **Blood**, v. 77, p.930-936, 1991.

MARCON, V. C.; CERQUEIRA, A. V.; T6ORRES, A. C. B.; PIRES, H. C. M.; ALVES, R. O. Avaliação dos parâmetros hematológicos e de bioquímica sérica de cães hígidos da raça pit Bull terrier. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. v. 8, n.26, p. 519-524, 2010.

MARTIN, J. M.; ORTON, C. E.; BOON, J. A.; MAMA, K. R.; GAYNOR, J. S.; BRIGTH, J. M. Surgical correction of double-chambered right ventricle in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 6, p. 770-774, 2002.

MARTINDALE, S. J.; SHAYEVITZ, J. R.; D'ERRICO, C. The activated coagulation time: suitability for monitoring heparin effect and neutralization during pediatric cardiac surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 10, p.458-463, 1996.

MATTHEWS, A. M. The development of the Starr-Edwards heart valve. **Texas Heart Institute Journal**, v. 25, p. 282-293, 1998.

MINGRONE, L. E. **Avaliação hemodinâmica de cães submetidos à parada circulatória total através da técnica do “Inflow Occlusion” por diferentes períodos de tempo**. 2006. 122 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

MIRHASHEMI, S.; ERTEFAI, S.; MESSMER, K. et al. Model analysis of the enhancement of tissue oxygenation by hemodilution due to increased microvascular flow velocity. **Microvascular Research**, v. 34, n. 3, p. 290-301, 1987.

MIYASHITA, T.; NAKAJIMA, T.; HAYASHI, Y. et al. Hemostatic effects of low-dose protamine following cardiopulmonary bypass. **American Journal of Hematology**, v. 64, p. 112-115, 2000.

MONNET, E.; ORTON, C.; GAYNOR, J. S.; BOON, J.; WAGNER, A.; LINN, K.; ENDDLEMAN, L. A.; BREVARD, S. Open resection for subvalvular aortic stenosis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 209, n. 7, p. 1255-1261, 1996.

MOODY, D. M.; BROWN, W. R.; CHALLA, V. R.; STUMP, D. A.; REBOUSSIN, D. M.; LEGAULT, C. Brains microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. **Annals of Thoracic Surgery**. v. 59, n. 5, p. 1304-1307, 1995.

MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A. E. Manual de anestesia veterinária, 2ª Edição. **Artmed**, Porto Alegre, p. 503, 1997.

NAEF, A. P. The story of thoracic surgery. **Hografe & Huber**, Toronto, 1990.

NAKANISHI, K.; ZHAO, Z. Q.; VINTEN-JOHANSEN, J.; LEWIS, J. C.; MCGEE, D. S.; HAMMON, Jr., J. W. Coronary artery endothelial dysfunction after global ischemia, blood cardioplegia, and reperfusion. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 58, p. 191-199, 1994.

NEL, M. **Serum lactate in canine babesiosis**. 2005. 56 f. Monografia – Faculty of Veterinary Science, University of Pretoria, Pretoria.

NEWMAN, M. F.; KIRCHNER, J. L.; PHILLIPS-BUTT, B.; GAVER, V.; GROCCOTT, H.; JONES, R. H. et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary

artery bypass surgery. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 6, p. 395-402, 2001.

NOGUEIRA, C. R. S. R.; HUEB, W.; TAKIUTI, M. E.; GIRARDI, P. B. M. A.; NAKANO, T.; FERNANDES, F. et al. Qualidade de vida após revascularização cirúrgica do miocárdio com e sem circulação extracorpórea. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, n. 4, p. 238-244, 2008.

NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: **Anestesia em cães e gatos**. Editores: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Roca, São Paulo, p. 64-81, 2002.

OLIVER, W. C. Overview of heparin and protamin management and dose regimens of the pediatric cardiac surgical. **Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 4, p. 387-410, 2003.

ORTON, C. E.; Cardiopulmonary bypass for small animals. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 9, n. 4, p. 210-216, 1994.

ORTON, C. E.; HELLYER, P.; HACKETT, T. B. Open surgical repair of tetralogy of Fallot in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 219, n. 8, p. 1089-1093, 2001.

ORTON, C. E.; HACKETT, T. B.; MAMA, K.; BOON, J. A. Technique and outcome of mitral valve replacement in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 9, p. 1-4, 2005.

PAES, M. C.; OLIVEIRA, P. L. Extracellular Glutathione Peroxidase from the blood-sucking bug, *Rhodnius prolixus*. **Archives of Insect Biochemistry and Physiology**, v. 41, p. 171-177, 1999.

PAES, M. C., OLIVEIRA, M. B., OLIVEIRA, P. L. Hydrogen Peroxide Detoxification in the Midgut of the Blood-sucking Insect, *Rhodnius prolixus*. **Archives of Insect Biochemistry and Physiology**, v. 48, p. 63-71, 2001.

PAGEL, P. S.; KROLIKOWSKI, J. G.; NEFF, D. A. et al. Inhibition of glycogen synthase kinases enhances isoflurane-induced protection against myocardial infarction during early reperfusion in vivo. **Anesthesiology Analgesia**, v. 102, p. 1348-1354, 2006.

PEARSON, D.T. Gas exchange: bubble and membrane oxygenators. **Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 2, p. 213-319, 1990.

PIBAROT, P.; LANTHIER, T.; DURAND, L. G. et al. Cardiorespiratory effects of hemic versus nonhemic prime during and immediately following mitral valve replacement in dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 59, p. 222-228, 1995.

PIERCE, L. N. B. **Guide to mechanical ventilation and intensive respiratory care**. 1 ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1995, p. 147-174.

PITTARD, A. J. Does blood lactate measurement have a role in the management of the critically ill patient? **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 36, p. 401-407, 1999.

PLUTH, J. R. The Starr valve revisited. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 51, p.333-334, 1991.

PORTILLO, E.; MACKIN, A.; HENDRIX, P. K.; BOYLE, C.; CHRESTMAN, L. Comparison of the modified Seldinger and through-the-needle jugular catheter placement techniques in the dog. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 16, p. 88-95, 2006.

PRATES, P. R. Pequena história da cirurgia cardíaca: e tudo aconteceu diante de nossos olhos. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 14, n. 3, p. 177-184, 1999.

PRATES, P. R. The pump. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 25, n. 3, p. V-VI, 2010.

PULLEN, C. M.; GOURLEY, I. M.; RHODE, JR, E. A. Cardiopulmonary bypass techniques in dogs: comparative study of donor circulation and bubble oxygenation. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 163, n. 1, p. 58-63, 1973.

REED, C. C.; KURUSZ, M.; LAWRENCE, A. E. Safety and Techniques in Perfusion. **Quali-Med**, Inc. Stafford, 1988.

ROSEMBERG, R. D.; BAUER, K. A. The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. In: COLMAN, R. W. **Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice**. 3 ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, p. 837-860, 1994.

ST. ANDRE AC, DEL ROSSI A. Hemodynamic management of patients in the first hours after cardiac surgery. **Critical Care Medicine**, v. 33, p. 2082-2093, 2005.

SANT'ANNA, J. R. M.; LUCCHESI, S. A.; Circulação extracorpórea para cirurgia cardíaca. In: NASRALLA, I. **Cardiologia Cirúrgica: Perspectivas para o ano 2000**. 1 ed. São Paulo: Fundação Editorial BYK, p. 244-263, 1994.

SHAPIRA, N.; ZABATINO, S. M.; AHMED, S.; MURPHY, D. M. F.; SULLIVAN, D.; LEMOLE, G. M. Determinants of pulmonary function in patients undergoing coronary bypass operations. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 50, p. 268-273, 1990.

SHIANG, H. H.; CHEN, V. L.; MINDICH, B. P.; MITCHELL, P.; LITWAK, R. S. Use of nonblood priming for open-heart surgery in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 43, n. 10, p. 1830-1832, 1982.

SIEGEL, J. H.; FABIAN, M.; SMITH, J. A.; KINGSTON, E. P.; STEELE, K. A.; WELLS, M. R. Oxygen debt criteria qualify the effectiveness of early partial resuscitation after hypovolemic hemorrhagic shock. **Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care**, v. 54, n. 5, p. 862-880, 2003.

SILVA, A.; GARRIDO, A. G.; ASSUNÇÃO, M. S. C. Avaliação da perfusão tecidual no choque. **Medicina, Ribeirão Preto**, São Paulo, v. 34, p. 27-35, 3ª parte, Capítulo III, jan/mar 2001.

SIMÕES, E. A.; JATENE, F. B.; STOPIGLIA, A. J.; MONTEIRO, R.; FANTONI, D. T.; GUERRA, J. L.; AIELLO, V. D.; MONTEIRO, R.; IRINO, E. D.; OTSUKI, D. A.; BINOKI, D. H.; FREITAS, R. R.; UNRUH, S. M. Estudo comparativo entre sutura mecânica e manual em brônquio após pneumectomia esquerda em cães (*Canis familiaris*). Uma avaliação anatomopatológica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 42, n. 5, p. 357-366, 2005.

SIMÕES, E. A.; JATENE, F. B.; BERNARDO, W. M.; STOPIGLIA, A. J.; MONTEIRO, R.; FANTONI, D. T.; ABDUCH, M. C. D.; YAZBECK, K. V. B.; IRINO, E. T.; UNRUH, S. M.; KAHVEGIAN, M.; SANTOS, A. L. S. Viabilidade da pneumectomia direita em cães: uma avaliação paramétrica, hemogasométrica e radiográfica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, p. 447-454, 2007.

SØRENSEN, B.; JOHANSEN, P.; CHRISTIANSEN, K. et al. Whole blood coagulation thrombelastographic profiles employing minimal tissue factor activation. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 1, p. 551-558, 2003.

SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. Fundamentos da Circulação Extracorpórea. 2. ed, **Centro Editorial Alfa Rio**, Rio de Janeiro, 2006.

SPACKMAN, C. J.; CAYWOOD, D. D.; GANNON, P. G.; IRMITER, R. A.; LOUIS, C. F. Comparison of crystalloid and sanguineous cardioplegic solutions in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 6, p. 1330-1334, 1985.

SPEIRS, V. C. Arteriovenous and arteriocentral venous relationships for pH, pCO<sub>2</sub> and actual bicarbonate in equine blood samples. **American Journal Veterinary Research**, v.41, p.199-203, 1980.

SPIESS, B. D.; CHANG, S. P. B. Distúrbios peroperatórios da coagulação. In: THOMAS, S. J.; KRAMER, J. L. eds. **Manual de anestesia cardíaca**. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter, p. 492-525, 2000.

STAYER, S. A.; DIAZ, L. K.; EAST, D. L.; GOUVION, J. N.; VENCILL, T. L.; MCKENZIE, E. D.; FRASER, C. D.; ANDROPOULOS, D. B. Changes in respiratory mechanics among infants undergoing heart surgery. **Anesthesia & Analgesia**, v. 98, p.49-55, 2004.

STARR, A.; EDWARDS, M. L. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. **Annals of Surgery**, v. 154, p. 726-730, 1961.

STEPHENSON, L. W.; ARBULU, A.; BASSETT, J. S. et al. Forest Dewey Dodrill - Heart surgery pioneer. Michigan heart, Part II. **Journal of Cardiac Surgery**, v. 17, p. 247-257, 2002.

STOPIGLIA, A. J.; FREITAS, R. R.; IRINO, E. T.; POGLIANI, F. C.; SIMÕES, E. A.; FANTONI, D. T.; KWASNICKA, K. L.; JATENE, F. B. Avaliação clínica da parada circulatória total em cães (*Canis familiaris*). **Acta Cirúrgica Brasileira**. v. 16, n. 4, p. 211-217, 2001.

STOPIGLIA, A. J.; FREITAS, R. R.; IRINO, E. T.; LARSSON, M. H. M. A; JATENE, F. B. Persistência do ducto arterioso em cães: revisão. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**, v. 7, n. 1/3, p. 23-33, 2004.

TENORIO, S. B.; CUMINO, D. O.; GOMES, D. B. G. Anestesia para o recém-nascido submetido a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, n. 1, p. 118-134, 2005.

TEIXEIRA, G. F. Temas atuais em circulação extracorpórea. Porto Alegre, **Sociedade Brasileira de Circulação Extracorpórea**, 305 p., 1997.

TOWBIN, H.; STAEHELIN, T.; GORDON, J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets-procedure and some applications. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 76, p. 4350-4354, 1979.

UECHI, M.; HARADA, K.; MIZUKOSHI, T.; MIZUNO, T.; MIZUNO, M.; Ebisawa, T.; OHTA, Y. Surgical Closure of an Atrial Septal Defect Using Cardiopulmonary Bypass in a Cat. **Veterinary Surgery**, v. 40, p. 413–417, 2011.

VAN BELLE, A. F.; WESSELING, G. J.; PENN, O. C. K. M.; WOUTERS, E. F. M. Postoperative pulmonary function abnormalities after coronary artery bypass surgery. **Respiratory Medicine**, v. 86, p. 195-199, 1992.

VAN SLUIJS, F.J. et al. Capillary and venous blood compared with arterial blood in the measurement of acid-base and blood gas status of dogs. **American Journal Veterinary Research**, v.44, p.459-462, 1983.

VERTREES, R. A.; ENGELMAN, R. M. Protamineinduced anticoagulation following coronary bypass. Proceed. Amer. Acad. Cardiovasc. **Perfusion**, v. 7, 94- 97, 1986.

VIEIRA, F. U. Júnior; VIEIRA, R. W.; ANTUNES, N.; PETRUCCI, O.; OLIVEIRA, P. P. de; SERRA, M. M. P.; VILARINHO, K. A. S.; CARMO, M. R. do. Análise do perfil hidrodinâmico em diferentes modelos de bombas de rolete utilizadas em circulação extracorpórea. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, vol. 24, n.2, 2009.

VINTEN-JOHANSEN, J.; SATO, H.; ZHAO, Z. Q. The role of nitric oxide and NO-donor agents in myocardial protection from surgical ischemic-reperfusion injury. **International Journal of Cardiology**, v. 50, p. 73-81, 1995.

VOLPE, M. A.; CARNEIRO, J. J.; MAGNA, L. A.; VIARO, F.; ORIGUELA, E. A. L.; EVORA, P. R. B. Disfunção endotelial após isquemia global e reperfusão em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea: estudo do papel do magnésio em artérias coronarianas caninas. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 17, n. 3, p. 187-200, 2002.

WARD, J. P. T.; WARD, J.; LEACH, R. M.; WIENER, C. M. Respiratory failure, In: The respiratory system at a Glance, 2ª Edição. Editor: Ward, J. P. T.; Ward, J.; Leach, R. M.; Wiener, C. M. **Wiley-Blackwell**, Oxford, p. 52-53, 2006.

WHITING, P. H.; SIMPSON, J. G. The enhancement of cyclosporin A-induced nephrotoxicity by gentamicin. **Biochem Pharmacol**, v. 32, n. 13, p. 2025-2028, 1983.

WILSON, L. G . The development of cardiac surgery at Minnesota 1940-1960. In: WILSON, L. G. Medical Revolution in Minnesota: a History of the University of Minnesota Medical School. St. Paul: **Midewiwin Press**, 1989.

WINTERBOURN, C.; HAWKINS, R.; BRIAN, M. et al. The Estimation of Red\_Cell Superoxide Dismutase Activity, **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 85, n.2, 337-341, 1975.

WOODGETT, J. R.; COHEN, P. Multisite phosphorylation of glycogen synthase. Molecular basis for the substrate specificity of glycogen synthase kinase-3 and casein kinase-II (glycogen synthase kinase-5). **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 788, p. 339-347, 1984.