

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**VIABILIDADE DA AVALIAÇÃO INDIRETA DAS VARIAÇÕES
DA PRESSÃO INTRA-ABDOMINAL PELA PRESSÃO
INTRAVESICAL EM CAVALOS**

**Vanessa Barroco de Paula
Médica Veterinária**

2022

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**VIABILIDADE DA AVALIAÇÃO INDIRETA DAS VARIAÇÕES
DA PRESSÃO INTRA-ABDOMINAL PELA PRESSÃO
INTRAVESICAL EM CAVALOS**

Discente: Vanessa Barroco de Paula

Orientador: Prof. Dr. Paulo Aléscio Canola

**Tese apresentada a Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus
de Jaboticabal, como parte das exigências
para a obtenção do título de Doutora em
Cirurgia Veterinária**

2022

P324v Paula, Vanessa Barroco De
Viabilidade da avaliação indireta das variações da pressão intra-abdominal pela pressão intravesical em cavalos / Vanessa Barroco De Paula. -- Jaboticabal, 2022
76 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientador: Paulo Alécio Canola

1. Clínica Cirúrgica de Equinos. 2. Correlação entre PIA e PIV em Cavalos. 3. Pressão Intra-abdominal em Equinos. 4. Pressão Intravesical em Equinos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Vanessa Barroco de Paula – nascida na cidade de Jandaia do Sul, Paraná, aos vinte e dois dias do mês de fevereiro de mil novecentos e noventa e um. Filha de Marne Mingueti de Paula e Maria Regina Barroco. Ingressou no curso de Medicina Veterinária na Universidade Estadual do Centro Oeste, na cidade de Guarapuava/PR, em fevereiro de 2009, concluindo-o em dezembro de 2013, com o trabalho intitulado “Laceração Distal de Membro Associada à Gangrena Seca em Equinos”, sob a orientação da Prof. Msc. Mariana Marcantonio Coneglian. Durante a graduação foi bolsista voluntária de duas Iniciações Científicas, sob orientação da Prof. Dra. Karen Regina Lemos. Em fevereiro de 2014 ingressou no Programa de Aprimoramento Profissional da Secretaria do Estado de São Paulo – PAP, na área de Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Grandes Animais, junto ao Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, FCAV/Unesp, Câmpus de Jaboticabal, sob orientação do Prof. Dr. Paulo Aléscio Canola. Em março de 2016 ingressou no curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, junto à faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, FCAV/Unesp, Câmpus de Jaboticabal, sob orientação do Prof. Dr. Paulo Aléscio Canola. Durante o período do mestrado foi bolsista da Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP. Em março de 2018 ingressou no curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, junto à faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, FCAV/Unesp, Câmpus de Jaboticabal, sob orientação do Prof. Dr. Paulo Aléscio Canola. Durante o período, a doutoranda foi bolsista do CNPq.

“E mesmo que meus passos sejam falsos, mesmo que os meus caminhos sejam errados, mesmo que o meu jeito de levar a vida incomode, eu sei quem sou, e sei pelo que devo lutar. Se você acha que o meu orgulho é grande, é porque nunca viu o tamanho da minha fé!”

Tião Carreiro

Dedico este trabalho a toda minha equipe e aos animais, que foram fundamentais para realização desse experimento grandioso em uma época tão difícil, onde me parece que o mundo adoeceu e as pessoas enlouqueceram. Que Deus conforte o coração de todos nós!

AGRADECIMENTOS

Agradeço sempre a Deus primeiramente, porque é Ele que permite que tudo aconteça, por isso eu confio de olhos fechados em suas vontades e decisões. Não rezar pedindo, é minha forma de confiar que a vontade Dele é sempre melhor que a minha. Obrigada Pai, por toda graça diária!

Ao meu Orientador, Prof. Dr. Paulo Aléscio Canola. Obrigada de coração por nunca desistir de mim, por ser meu exemplo de dedicação, profissionalismo, comprometimento, sabedoria, tranquilidade; por ser meu exemplo de vida. Sempre busquei ser uma boa orientada, mas então eu entendi que não tem como ser ruim ao seu lado. Muito obrigada professor, sempre foi e sempre será uma honra!

Aos meus pais, por rezarem por mim e me apoiarem incondicionalmente. A minha irmã que me deu o melhor presente de aniversário que alguém podia ganhar, nosso Bento. Aos meus tios Titi e Tié, e minha prima Ana, por me lembrarem sempre do significado real da família. E a minha vó Teca: Vó você é uma linda!! Obrigada por existirem!

Ao Valmir, pela cumplicidade de cada dia, por todo amor e insistência em me fazer confiar em meu potencial, que eu sempre posso mais, que eu mereço mais. Em me fazer prioridade!

Aos meus avós (*in memorian*) vô Arlindo e vó Cida. Sei que, de onde estiverem, estão vibrando comigo por mais esta conquista. Obrigada por me protegerem, desde sempre, e pra sempre!

Ao Prof. Dr. Carlos A. A. Valadão, por despertar sempre o melhor de mim. Obrigada professor por tudo que o senhor sempre fez e faz por mim, sou grata a Deus por ter colocado o senhor em meu caminho; que sorte a minha!

Aos meus colegas de equipe Prof. Paulo, Isabela, Talissa, Caio, Tarciso e Deco. Obrigada por tornarem isso possível. Ninguém, absolutamente ninguém, consegue fazer nada sozinho, e eu sou extremamente grata ao esforço e dedicação de cada um. Sei que muitas vezes vocês foram sobrecarregados e se expuseram ao risco dessa pandemia louca. Vocês têm minha eterna gratidão.

As minhas irmãs de alma, Dábia e Gabriela. Vocês com certeza são as melhores coisas que Jaboticabal podia ter me dado para vida toda. Sempre acreditei

em destino, mas não que eu seria tão abençoada assim. Amo vocês! “Nunca serão, jamais serão!”

A todos os funcionários do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, meu muito obrigada por todo amor e amizade!

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq pelo fomento à pesquisa sob a forma de bolsa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP pelo fomento à pesquisa sob a forma de auxílio à Pesquisa (Processo 2018/24287-0).

A todos que, direta ou indiretamente, me apoiaram e ajudaram a realizar este trabalho.

Meus sinceros, MUITO OBRIGADA!

SUMÁRIO

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE QUADROS	xi
CAPÍTULO 1 – Considerações gerais.....	1
1.1 Introdução.....	1
1.2 Revisão de Literatura.....	2
1.3 Justificativa.....	5
1.4 Hipótese	6
1.5 Objetivo Geral	6
1.6 Objetivos Específicos	6
1.7 Referências	7
CAPÍTULO 2 – Viabilidade da avaliação indireta das variações da pressão intra-abdominal pela pressão intravesical em cavalos	11
RESUMO.....	11
Introdução	12
Material e Métodos.....	16
Animais.....	16
Experimentação	16
Preparo dos Pacientes.....	17
Instrumentação e método de registro da PIA.....	17
Instrumentação e método de registro da PIV.....	18
Avaliação Ultrassonográfica da Vesícula Urinária	19
Instrumentação para canulação cecal e método de distensão	19
Avaliação Ecocardiográfica	20
Doppler Tecidual.....	21
Débito Cardíaco	21
Método Estatístico	22
Resultados	22
Fase I.....	22
Fase II.....	23

Discussão.....	24
Conclusão	27
Agradecimentos	27
Notas de Rodapé	28
Referências	29
ANEXO I – Plos One - Instructions to Authors	47



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado **"Efeito dos volumes intravesicais no monitoramento indireto da pressão intra-abdominal frente variações pressóricas por distensão cecal em equinos"**, protocolo nº 010982/18, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Paulo Alécio Canola, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 06 de setembro de 2018.

Vigência do Projeto	01/09/2018 a 05/02/2022
Espécie / Linhagem	Equina
Nº de animais	8 a 10 animais
Peso / Idade	Entre 350 a 500 kg / entre 3,5 e 12 anos
Sexo	Ambos os sexos
Origem	Animais de experimentação prévia, permanentes no Setor de Equino, junto cultura

Jaboticabal, 06 de setembro de 2018.

Fabiana Pilarski
Prof^a Dr^a Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal/ SP - Brasil
tel 16 3209 7100 www.fcav.unesp.br

VIABILIDADE DA AVALIAÇÃO INDIRETA DAS VARIAÇÕES DA PRESSÃO INTRA-ABDOMINAL PELA PRESSÃO INTRAVESICAL EM CAVALOS

RESUMO – Na primeira etapa do estudo verificamos a metodologia desenvolvida (processo FAPESP 2016/00496-4) para validar o registro indireto da pressão intra-abdominal (PIA) nos cavalos, por meio da pressão intravesical (PIV), averiguando também o efeito da distensão vesical sobre a PIV. Após esta confirmação, avaliamos a eficácia da PIV em monitorar as variações pressóricas intra-abdominais frente à distensão cecal controlada e progressiva (etapa II). Para tal, utilizamos oito equinos submetidos à tifloplexia em estudo prévio, com fase experimental concluída (processo FAPESP 2015/24860-4). A mensuração da PIA foi realizada com acesso direto à cavidade abdominal por meio da linha alba. A PIV foi registrada por meio de metodologia previamente descrita pelo próprio grupo de pesquisa, com alterações nos volumes de insuflação vesical (50 mℓ, 100 mℓ, 300 mℓ, até 500 mℓ). Todas as pressões foram mensuradas com uso de coluna de solução salina, em equipo de pressão venosa central (PVC). A hipertensão foi produzida por distensão cecal com solução salina de NaCl 0,9% (incrementos de 5,0 L até 15 L). Para tal, em ambas as etapas do estudo, os cavalos foram mantidos em decúbito lateral esquerdo, mediante anestesia geral inalatória, com ventilação controlada à pressão. Todos os registros pressóricos foram obtidos em centro cirúrgico. Observou-se correlação forte a muito forte para o volume de distensão vesical de 100 mℓ, tanto ao final da inspiração quanto expiração, para ambos os volumes de distensão cecal. Assim como o método padrão para registro da PIA em seres humanos, a PIV também pode ser utilizada nos equinos para o monitoramento da PIA e seus diferenciais pressóricos. Os pacientes devem estar posicionados em decúbito lateral esquerdo, utilizando o volume de preenchimento vesical de 100 mℓ, preferencialmente, de modo que os valores possam ser registrados tanto ao final da inspiração, quanto da expiração.

Palavras-chave – cavalo, decúbito lateral esquerdo, hipertensão intra-abdominal, pressão intravesical, vesícula urinária.

FEASIBILITY OF INDIRECT ASSESSMENT OF VARIATIONS IN INTRA-ABDOMINAL PRESSURE BY INTRAVESICAL PRESSURE IN HORSES

ABSTRACT - In the first stage of the study, we verified the methodology developed (FAPESP process 2016/00496-4) to validate the indirect recording of intra-abdominal pressure (IAP) in horses, through intravesical pressure (IPV), also investigating the effect of bladder distention about PIV. After this confirmation, we evaluated the effectiveness of IVP in monitoring intra-abdominal pressure variations in the face of controlled and progressive cecal distention (step II). To this end, we used eight horses submitted to typhloperia in a previous study, with the experimental phase concluded (FAPESP process 2015/24860-4). The measurement of IAP was performed with direct access to the abdominal cavity through the linea alba. IVP was recorded using a methodology previously described by the research group itself, with changes in bladder insufflation volumes (50 mL, 100 mL, 300 mL, up to 500 mL). All pressures were measured using a saline solution column, in a central venous pressure (CVP) device. Hypertension was produced by cecal distention with 0.9% NaCl saline solution (increments from 5.0 L to 15 L). For this purpose, in both stages of the study, the horses were kept in the left lateral decubitus position, under general inhalation anesthesia, with pressure-controlled ventilation. All pressure records were obtained in the operating room. A strong to very strong correlation was observed for the bladder distention volume of 100 mL, both at the end of inspiration and expiration, for both volumes of cecal distention. Like the standard method for recording IAP in humans, IVP can also be used in horses to monitor IAP and its pressure differentials. Patients should be positioned in the left lateral decubitus position, using a bladder filling volume of 100 mL, preferably, so that the values can be recorded both at the end of inspiration and expiration.

Keywords: bladder, equine, intra-abdominal hypertension, intrablaadder pressure, left lateral recumbency.

LISTA DE ABREVIATURAS

F_iO₂	Fração inspirada de Oxigênio
HIA	Hipertensão Intra-abdominal
MSVP	Pressão Veia Safena Medial
P_aCO₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico
PAM	Pressão Arterial Média
P_aO₂	Pressão Parcial de Oxigênio
PIA	Pressão Intra-abdominal
PIG	Pressão Intragástrica
PIV	Pressão Intravesical
PPA	Pressão de Perfusão Abdominal
SCA	Síndrome Compartimental Abdominal
S_pO₂	Saturação de Oxigênio no Sangue
USPOC	Ultrassonografia à Beira do Leito
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
WSACS	Sociedade Mundial da Síndrome Compartimental Abdominal

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1.	Sistema constituído por três torneiras de três vias em série acoplado à extremidade proximal da sonda de Foley (fêmeas) ou sonda gástrica humana de Levine (machos), utilizado para esvaziamento e distensão vesical durante o processo de registro indireto da pressão intra-abdominal, por meio da pressão intravesical. Na primeira torneira (conectada diretamente à sonda) conectou-se um litro de solução fisiológica por meio de equipo de soro. Na segunda torneira, uma seringa para lavagem do sistema e na última, sistema de coluna de água preenchido com solução salina de NaCl 0,9%, utilizado para o registro da PIV.....	34
Figura 2.	Identificação do ponto de calibração da coluna de água ao nível da sínfise púbica de cada animal [ou interseção do eixo longitudinal entre esqueleto axial (coluna lombar) e sínfise púbica com linha imaginária vertical que delimita as duas tuberosidades isquiáticas], o qual corresponde, aproximadamente, à linha axial média, no decúbito lateral, conforme descrição de DE PAULA et al. (2019). Imagem extraída do mesmo documento (Citação: de Paula VB, Canola PA, Rivera GG, Z. Filho D, Amaral GPD, Ferraz GC, et al. (2019) Intrabladder pressure as predictor of intraabdominal pressure in horses. PLoS ONE 14(10): e0223705. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223705.)	34
Figura 3.	Avaliação ultrassonográfica vesical, transcutânea, com transdutor setorial multifrequencial posicionado em região perineal. A imagem ilustra variações no posicionamento do transdutor multifrequencial, na tentativa de obtenção de imagem ultrassonográfica da vesícula urinária durante registro indireto da pressão intra-abdominal, por meio da pressão intravesical, em fêmea da espécie equina	35
Figura 4.	Avaliação ultrassonográfica vesical, transcutânea, com transdutor setorial multifrequencial posicionado em região parainguinal direita. Aspecto ultrassonográfico de segmento vesical após esvaziamento da vesícula urinária (A) e da vesícula urinária após distensão com 50 ml (B), 100 ml (C), 200 ml (D), 300 ml (E), 400 ml (F) e 500 ml (G) de solução fisiológica de NaCl a 0.9%. Cabeça de seta (A, E e F)	

representa a extremidade distal do cateter (Foley ou sonda gástrica de Levine) no lúmen vesical..... 36

Figura 5. Sonda de Foley nº 24 fixada no flanco direito, com extremidade distal posicionada no lúmen da base do ceco, previamente fixado à pele por procedimento de tifoldopia. A sonda foi utilizada para distensão cecal com volumes de 5, 10 e 15 litros de solução fisiológica de NaCl 0,9%, afim de avaliar a eficácia da pressão intravesical (PIV) em monitorar as variações pressóricas intra-abdominais, frente à distensão visceral (cecal) 37

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1.	Média (\pm desvio padrão) das pressões intra-abdominal (PIA) e intravesical (PIV) de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo. As pressões foram aferidas no final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E.), simultâneas aos valores de PIV obtidos com a vesícula urinária preenchida com 50 ml, 100 ml, 300 ml e 500 ml, respectivamente.....	38
Tabela 2.	Viés (V), desvio padrão (DP) e intervalo de confiança (IC) entre as médias dos valores da pressão intravesical (PIV) e da pressão intra-abdominal (PIA) de oito equinos, obtidos pelo método de concordância de Bland-Altman. Os valores da PIA e PIV foram obtidos ao final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E), com os pacientes (n=8) mantidos em decúbito lateral esquerdo. A PIV foi registrada com a vesícula urinária preenchida com 50 ml, 100 ml, 300 ml e 500 ml de solução salina 0.9%.....	39
Tabela 3.	Viés (V), desvio padrão (DP) e intervalo de confiança (IC) entre as médias dos valores da pressão intravesical (PIV) e da pressão intra-abdominal (PIA) de oito equinos, obtidos pelo método de concordância de Bland-Altman. Os valores da PIA e PIV foram obtidos ao final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E), com os pacientes (n=8) mantidos em decúbito lateral esquerdo. A PIV foi registrada com a vesícula urinária preenchida com 50 ml, 100 ml, 300 ml e 500 ml de solução salina 0.9%.....	40
Tabela 4.	Média (\pm desvio padrão) das pressões intra-abdominal (PIA) e intravesical (PIV) de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo. As pressões foram aferidas no final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E.), simultâneas aos valores de PIV obtidos com a vesícula urinária preenchida com 100 ml (PIV 100ml, com o ceco preenchido com 5 litros (V.C. 5l), 10 litros (V.C. 10l) e 15 litros (V.C. 15l)	41
Tabela 5.	Média (\pm desvio padrão) das pressões intra-abdominal (PIA) e intravesical (PIV) de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo. As pressões foram aferidas no final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E.), simultâneas aos valores de PIV obtidos com a vesícula urinária preenchida	

	com 300 ml (PIV 300ml), com o ceco preenchido com 5 litros (V.C. 5l), 10 litros (V.C. 10l) e 15 litros (V.C. 15l)	42
Tabela 6.	Média (\pm desvio padrão) das pressões intra-abdominal (PIA) e intravesical (PIV) de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo. As pressões foram aferidas no final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E.), simultâneas aos valores de PIV obtidos com a vesícula urinária preenchida com 500 ml (PIV 500ml), com o ceco preenchido com 5 litros (V.C. 5l), 10 litros (V.C. 10l) e 15 litros (V.C. 15l). Média (\pm desvio padrão) das pressões intra-abdominal (PIA) e intravesical (PIV) de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo. As pressões foram aferidas no final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E.), simultâneas aos valores de PIV obtidos com a vesícula urinária preenchida.....	43
Tabela 7.	Viés (V), desvio padrão (DP) e intervalo de confiança (IC) entre as médias dos valores da pressão intravesical (PIV) e da pressão intra-abdominal (PIA) de oito equinos, obtidos pelo método de concordância de Bland-Altman. Os valores da PIA e PIV foram obtidos ao final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E), com os pacientes (n=8) mantidos em decúbito lateral esquerdo e com o ceco insuflado com 5 litros, 10 litros e 15 litros. A PIV foi registrada com a vesícula urinária preenchida com 50 ml, 100 ml, 300 ml e 500 ml de solução salina 0.9%.....	44
Tabela 8.	Avaliação ecocardiográfica da função ventricular esquerda de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo, contendo os índices Débito cardíaco (DC), Fração de Encurtamento (FS) e Fração de Ejeção (FE) com seus valores medianos (med.), mínimos (min.) e máximos (max.) após serem submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk.....	45
Tabela 9.	Avaliação ecocardiográfica com doppler tecidual de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo, contendo os índices velocidade de contração isovolumétrica (S'); velocidade de relaxamento inicial (E'); velocidade de relaxamento final (A'); tempo de duração de contração isovolumétrica (IVCT); tempo de duração de relaxamento isovolumétrico (IVRT), tempo de contração ou ejeção (TE) e índice de desempenho do miocárdio (IPM), com seus valores medianos (med.), mínimos (min.) e máximos (máx.).....	46

LISTA DE QUADROS

	Página
<p>Quadro 1. Análise de regressão ordinária dos produtos mínimos (ROMP) da relação entre pressão intra-abdominal (PIA) e pressão intravesical (PIV) de oito equinos em decúbito lateral esquerdo, mensurados no final da inspiração (fi) e expiração (fe) durante procedimento anestésico geral inalatório, demonstrando relação entre as pressões intra-abdominal e intravesical para os volumes de distensão vesical de 50 ml (Pia-Piv50), 100 ml (Pia-Piv100), 300 ml (Pia-Piv300) e 500 ml (Pia-Piv500), coeficiente de correlação (r), coeficientes no modelo de regressão ordinário de produtos mínimos $E(A) = a + b(B)$, sendo 'a' interceptação da reta no eixo y e 'b' inclinação da reta, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), viés fixo (VF) e viés proporcional (VP).....</p>	39
<p>Quadro 2. Análise de regressão ordinária dos produtos mínimos (ROMP) da relação entre pressão intra-abdominal (PIA) e pressão intravesical (PIV) de oito equinos em decúbito lateral esquerdo, com insuflação cecal de 5, 10 e 15 litros, mensurados no final da inspiração (fi) e expiração (fe) durante procedimento anestésico geral inalatório, demonstrando relação entre as pressões intra-abdominal e intravesical para os volumes de distensão vesical de 50 ml (Pia-Piv50), 100 ml (Pia-Piv100), 300 ml (Pia-Piv300) e 500 ml (Pia-Piv500), coeficiente de correlação (r), coeficientes no modelo de regressão ordinário de produtos mínimos $E(A) = a + b(B)$, sendo 'a' interceptação da reta no eixo y e 'b' inclinação da reta, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), viés fixo (VF) e viés proporcional (VP).....</p>	44

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

1.1 Introdução

Somente há pouco mais de uma década, a importância da pressão intra-abdominal (PIA) e a repercussão de suas variações sobre a morbidade e mortalidade começou a ser estudada na espécie equina. O aumento da pressão intra-abdominal ao ponto de limitar o funcionamento de órgãos, instaura o quadro clínico denominado de hipertensão intra-abdominal (HIA) ou síndrome compartimental abdominal (SCA), os quais podem induzir o paciente ao óbito.

Para o diagnóstico dessas afecções faz-se necessário o monitoramento das variações da PIA, o qual, nos seres humanos, normalmente é realizado (indiretamente) por meio do registro a pressão intravesical (PIV). Já nos cavalos, raramente o aumento da PIA é relacionada a causa *mortis* do paciente, possivelmente pela ausência de monitoramento diário e falha na padronização da técnica de registro desse parâmetro.

Em estudos prévios, tentativas de validar métodos indiretos de monitoramento da PIA mostraram-se ineficazes nos cavalos. No entanto, em estudo recente desenvolvido por nossa equipe (processo FAPESP 2016/00496-4), foi possível determinar uma metodologia aparentemente válida de registro indireto da PIA, por meio da PIV, nestes animais (De Paula et al., 2019).

No homem, o registro indireto da pressão intra-abdominal é feito, mandatoriamente, com o paciente em decúbito dorsal, utilizando o volume de insuflação vesical de 25mℓ de solução de NaCl 0,9% estéril. Há quase duas décadas definiu-se este modelo como sendo a técnica padrão, capaz de simular as oscilações pressóricas intra-abdominais. Em contrapartida, na espécie equina, nossos estudos prévios nos levaram ao decúbito lateral esquerdo, com insuflação vesical de 100mℓ de solução salina estéril. No entanto, pouco se sabe sobre a capacidade de representatividade dos valores da PIV frente a oscilações pressóricas da PIA, bem como a viabilidade do uso de volumes mais elevados de insuflação vesical para o mesmo propósito. Frente à estas dúvidas prospectou-se o presente estudo.

1.2 Revisão de Literatura

No homem, a pressão intra-abdominal (PIA) é definida como a pressão obtida dentro do abdômen, formada a partir da complacência da parede abdominal adicionada ao volume dos constituintes abdominais (Brosnahan et al., 2009). Quando aumentada ao ponto de limitar o funcionamento de órgãos, instaura-se um quadro clínico denominado de hipertensão intra-abdominal ou HIA (Malbrain et al., 2006). Este é diagnosticado a partir de valores da PIA acima de 12 mmHg (Malbrain e De Laet, 2009; Gallagher, 2010a; Havens e Soybel, 2011). Já pressões acima de 20 mmHg, caracterizam a manifestação da síndrome compartimental abdominal (SCA), na qual presencia-se disfunção múltipla de órgãos, com risco iminente de óbito (Malbrain et al., 2006; Kimball et al., 2009; Havens e Soybel, 2011).

O aumento de volume de qualquer estrutura abdominal pode resultar em elevação da PIA e, potencialmente, ocasionar a hipertensão intra-abdominal, ou a síndrome compartimental abdominal (Schein et al., 1995). Este fator é particularmente importante nas unidades de terapia intensiva, na qual a manifestação desses quadros está relacionada às taxas elevadas de morbidade e mortalidade nos pacientes humanos ali mantidos. Em decorrência disto, o monitoramento da PIA tornou-se procedimento padrão nos pacientes predispostos ao desenvolvimento desses quadros. Neste grupo estão inclusos pacientes politraumatizados ou submetidos a cirurgias abdominais extensas, dentre outros (Malbrain, 2004; Malbrain et al., 2006; Cheatham et al., 2007). Especificamente nos equinos, apesar do índice considerável de óbitos relacionado aos distúrbios gastrintestinais, mais especificamente àqueles decorrentes das etiologias associadas à síndrome cólica, os relatos creditando estas fatalidades à HIA/SCA ainda são escassos nesta espécie animal (Wilkins, 2005; Brosnahan et al., 2009; Munsterman e Hanson, 2009; de Paula et al., 2020).

Para o diagnóstico da HIA ou SCA, faz-se necessário o registro da PIA, o qual pode ser realizado diretamente, por cateterização da cavidade abdominal, ou indiretamente (Malbrain, 2004). No homem, devido ao fato de a PIA se comportar como um sistema fluido hidráulico, seguindo a dinâmica da Lei de Pascal (*i.e.* transmissão homogênea no interior do abdômen), essa pode ser estimada de forma indireta pelas pressões exercidas nos órgãos ocos, tais como vesícula urinária (Kron

et. al., 1984; Kuhn, 1996; Malbrain, 2004; Malbrain et al., 2006; De Keulenaer et al., 2009; Hurcombe e Scott, 2012), reto ou estômago (Obeid et al., 1995; Turnbull et al., 2007).

Dentre estes, a pressão da vesícula urinária ou intravesical (PIV) foi considerada pela Sociedade Mundial da Síndrome Compartimental Abdominal (WSACS) como o método padrão (*gold standard*) para estimar a PIA no homem. O registro é realizado por meio de sistema de manometria, preenchido com fluido, com o paciente mantido em decúbito dorsal, utilizando-se poucos e conhecidos volumes para insuflação vesical, mandatoriamente (Malbrain e Deeren, 2006; Balogh et. al., 2007).

Originalmente, utilizavam-se volumes consideráveis (acima de 100 ml) de solução salina para este propósito. Posteriormente, houve a redução do volume de insuflação vesical em virtude da constatação da sua influência direta sobre os valores da PIV (De Waele et al., 2006). Atualmente a WSACS recomenda o uso de 1.0 ml/kg de solução salina na vesícula urinária para crianças de até sete anos de idade e, para crianças mais velhas e adultos, o volume máximo de 25 ml (De Laet et. al., 2008; Cheatham, 2009; Monteiro et. al., 2013).

Especificamente nos equinos, várias foram as tentativas de correlacionar a pressão intragástrica ou PIG (Canola et al., 2011; Munsterman e Hanson, 2011), ou mesmo a PIV (Wilkins, 2005; Dechant e Nieto, 2008; Munsterman e Hanson, 2009; Canola et al., 2009) com a PIA. Todos os resultados obtidos foram desencorajadores e, a partir disto, o registro direto da PIA passou a ser utilizado como método padrão para a espécie (Canola et al., 2011; Hurcombe e Scott, 2012). Em todas essas tentativas prévias (e falhas), diferentemente da metodologia padrão preconizada para os seres humanos, os equinos foram mantidos em posição quadrupedal.

Visto isso, nosso grupo, recentemente, conduziu um estudo (De Paula et al., 2019) avaliando o efeito da posição corporal sobre a eficácia da PIV em representar a PIA nos equinos. Os resultados obtidos, diferentemente dos estudos prévios sobre esta temática, foram encorajadores e de caráter inédito. Neste sentido, demonstrou-se que, em semelhança aos seres humanos, a posição corporal está diretamente relacionada à eficácia da PIV em estimar a PIA nessa espécie.

Pelos resultados obtidos, não houve correlação entre ambas as pressões (PIA x PIV), em pacientes mantidos em decúbito dorsal (*i.e.* posição supina para o homem). Sendo assim, esta posição corporal foi considerada inadequada para obtenção indireta da PIA no cavalo. No entanto, ao relacionar ambas as pressões com os pacientes mantidos em decúbito lateral, os resultados obtidos foram mais promissores àqueles obtidos para os animais em posição supina. Em outras palavras, a PIV foi capaz de representar a PIA. Conseqüentemente, averiguou-se que o monitoramento da PIA poderia ser realizado de forma indireta nos cavalos. Porém, diferentemente do homem, os cavalos (adultos) devem ser mantidos em decúbito lateral esquerdo e a vesícula urinária preenchida com 100 ml, após esvaziamento vesical, preferencialmente.

Apesar da insuflação com 100 ml ter se sobressaído dos demais volumes utilizados (0 ml; 25 ml e 50 ml), ao final do estudo, nos questionamos se este volume realmente seria o mais apropriado a ser utilizado. Da mesma forma, nos indagamos sobre a capacidade de a PIV estimar a PIA frente às variações pressóricas intra-abdominais, nesta espécie.

A capacidade volumétrica da vesícula urinária no homem adulto varia entre 400 a 600 ml. No entanto, o preenchimento com volumes acima de 150 ml já é suficiente para desencadear o estímulo de micção (Shier et. al., 2012). O volume de preenchimento vesical de 25 ml, idealmente utilizado durante a avaliação indireta da PIA nestes pacientes, corresponde a apenas 4% da capacidade volumétrica da vesícula urinária, considerando o volume de 600 ml.

Já nos cavalos, a vesícula urinária pode comportar volumes entre 2,8 a 4,5 L de urina (Pielou, 2005) e, sabe-se que os neurônios motores também medeiam o tônus do esfíncter uretral nesta espécie. Isto implica em dizer que a vesícula urinária desses animais tem a capacidade de acumular volumes significativos de urina, sem que haja variações expressivas na pressão intravesical (Hines, 2015).

Há relato de que a vesícula urinária teria a capacidade de reter volumes de até 4,0 L, dependendo da constituição corpórea, sem que haja desencadeamento do estímulo de micção por ação do músculo detrusor (Toribio, 2007). Canola et al. (2012) ao testarem a eficácia da estimativa indireta da PIA, por meio da PIV, em fêmeas da espécie equina, não sedadas e mantidas em posição quadrupedal, observaram que

os volumes de distensão vesical utilizados ($976,57 \pm 164,42$ mL) teriam sido, aparentemente, suficientes para estimular a micção nos animais avaliados. Nos animais avaliados em nosso estudo prévio (De Paula et al., 2019), o volume de 100 mL utilizado para o preenchimento vesical correspondeu a 2.5% da capacidade volumétrica total da vesícula dos animais, considerando capacidade volumétrica de 4,0 L. Neste sentido, o volume máximo utilizado (100 mL), não teria sido capaz de influenciar nos valores da PIV.

Neste âmbito, o volume de insuflação vesical suficiente para causar distensão excessiva da parede vesical e, possivelmente, compressão mural pelas alças intestinais ou mesmo ação do músculo detrusor (De Waele et al., 2006; Munsterman e Hanson, 2009; Gallagher, 2010b), ambos interferindo diretamente nos valores da PIV, ainda é desconhecido nos equinos.

1.3 Justificativa

Mediante a confirmação do volume mais adequado de insuflação vesical (visando à estimativa indireta da PIA), e confirmação da aplicabilidade desse método indireto, o mesmo pode ser utilizado no monitoramento de pacientes equinos de risco. Neste sentido, a manifestação da hipertensão intra-abdominal (HIA) ou síndrome compartimental abdominal (SCA) poderá ser mais bem compreendida e avaliada nesta espécie animal. Até o momento, não se sabe quais valores pressóricos estariam relacionados à ocorrência desses quadros (HIA/SCA) nos equinos, ou mesmo se os animais desta espécie chegam a manifestá-los. A melhor compreensão dos efeitos do aumento da PIA nesta espécie pode influenciar diretamente em medidas terapêuticas mais adequadas a serem instituídas ao paciente e, conseqüentemente, em melhor prognóstico.

1.4 Hipótese

Diante dos resultados obtidos em estudos prévios, o volume de distensão vesical apropriado para aferição indireta da pressão intra-abdominal é o volume de 100ml, sendo o mesmo capaz de registrar as alterações da pressão intra-abdominal nos cavalos.

1.5 Objetivo Geral

Validar o volume apropriado para aferição indireta de estimativa da PIA pela PIV nos equinos, além de comprovar sua eficiência em registrar as variações pressóricas intra-abdominais.

1.6 Objetivos Específicos

Verificar o volume de insuflação vesical mais eficiente para monitoramento indireto das variações da PIA em cavalos anestesiados e mantidos em decúbito lateral esquerdo;

Avaliar a eficácia da PIV em monitorar as variações pressóricas intra-abdominais, frente à distensão visceral (cecal) controlada e progressiva (incrementos de 5,0 L);

Averiguar o efeito da distensão vesical sobre a PIV;

Averiguar o efeito da distensão visceral (cecal) sobre os parâmetros cardiovasculares, no intuito de caracterizar a manifestação da HIA nos cavalos.

1.7 Referências¹

Balogh Z, De Waele JJ, Malbrain MLNG (2007) Continuous intra-abdominal pressure monitoring. **Acta Clinica Belgica** 62 (sup1): 26–32. <https://doi.org/10.1179/acb.2007.62.s1.005>.

Brosnahan MM, Todd CH, Lyndi LG, Jerry WR, Anthony WC (2009) Intra-abdominal hypertension in two adult horses: Case Series. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** 19 (2): 174–80. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00400.x>.

Canola PA, Perotta JH, Laskoski LM, Escobar A, Melo e Silva CA, Canola JC, Johnson PJ, Valadão CAA (2011) Effect of passive pneumoperitoneum on oesophageal pressure, cardiovascular parameters and blood gas analysis in horses. **Equine Veterinary Journal** 43 (4): 446–50. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00304.x>.

Canola PA, Perotta JH, Dias DPM, Canola JC, Valadão CAA (2009) Indirect measurement of abdominal pressure in horses”. In , organizado por World Equine Veterinary Association, 68–69. Proceedings of the **11th International Congress of the World Equine Veterinary Association**. www.ivis.org.

Canola PA, Perotta JH, Penteado DDM, Canola JC, Johnson PJ, Valadão CAA (2012) **Alternative Intrabladder Manometry Technique for the Indirect Measurement of Intra-abdominal Pressure in Horses**. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2011.08.017>.

Cheatham ML, Malbrain MLNG, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, et al. (2007) Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. **Intensive Care Medicine** 33 (6): 951–62. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0592-4>.

Cheatham ML (2009) Abdominal Compartment Syndrome: pathophysiology and definitions. **Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine** 17 (1): 10. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-17-10>.

De Paula VB, Canola PA, Rivera GG, Bonacin YS, Del Rio LA, Canola JC, Ferraudo AS (2020) Intra-abdominal Pressure Screening of Horses With Colic. **Journal of Equine Veterinary Science** 90. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2020.102998>.

De Paula VB, Canola PA, Rivera GG, Filho DZ, Amaral GPD, Ferraz GC, Ferraudo AS, Canola JC (2019) Intrabladder pressure as predictor of intraabdominal pressure in horses. **PLoS ONE** 14 (10): 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223705>.

De Waele J, Pletinckx P, Blot S, Hoste E (2006) Saline volume in transvesical intra-abdominal pressure measurement: enough is enough. **Intensive Care Medicine** 32 (3): 455–59. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0062-9>.

¹Referências padronizadas conforme Normas para Elaboração de Tese do Programa de Cirurgia Veterinária FCAV/UNESP.

Dechant JE, Nieto JE (2008) Comparison of Techniques For Measurement of Intra-Abdominal Pressure In Horses. In , organizado por WSACS - the Abdominal Compartment Society. **14th American College of World Society of the Abdominal Compartment Syndrome**. <http://www.wsacs.org/>.

Gallagher JJ (2010a) Intra-abdominal Hypertension. **AACN Advanced Critical Care** 21 (2): 205–17. <https://doi.org/10.1097/NCI.0b013e3181d94fd5>.

Gallagher JJ (2010b). Intra-abdominal hypertension: detecting and managing a lethal complication of critical illness. **AACN Advanced Critical Care** 21 (2): 205–17. <https://doi.org/10.1097/NCI.0b013e3181d94fd5>.

Havens JM, David LS (2011) Assessment of intra-abdominal pressure by measurement of abdominal wall tension. **The Journal of surgical research** 166 (1): 70–72. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.03.010>.

Hines M (2015) Differential Diagnosis of Urinary Incontinence and Cauda Equina Syndrome. In **Equine Neurology**, 139–40. Knoxville, USA: John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781118993712.ch12>.

Hurcombe SDA, Scott VHL (2012) Direct intra-abdominal pressures and abdominal perfusion pressures in unsedated normal horses. **Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex.: 2001)** 22 (4): 441–46. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00774.x>.

Keulenaer BLD, De Waele JJ, Powell B, Malbrain MLNG (2009) What is normal intra-abdominal pressure and how is it affected by positioning, body mass and positive end-expiratory pressure? **Intensive Care Medicine** 35 (6): 969–76. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1445-0>.

Kimball EJ, Baraghoshi GK, Mone MC, Hansen HJ, Adams DM, Alder SC, Jackson P, Cannon P, Horn J, Wolfe TR (2009) A Comparison of Infusion Volumes in the Measurement of Intra-Abdominal Pressure. **Journal of Intensive Care Medicine** 24 (4): 261–68. <https://doi.org/10.1177/0885066609335730>.

Kron IL, Harman PK, Nolan SP (1984) The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. **Annals of surgery** 199 (1): 28–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6691728>.

Kuhn KF (1996) *Basic Physics*. Organizado por NY: JohnWiley & Sons. 2nd ed. New York. <https://www.bookdepository.com/Basic-Physics-Karl-F-Kuhn/9780471134473>.

Laet LD, Hoste E, De Waele JJ (2008) Transvesical intra-abdominal pressure measurement using minimal instillation volumes: how low can we go? **Intensive Care Medicine** 34 (4): 746–50. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0985-4>.

Malbrain MLNG (2004) Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. ***Intensive Care Medicine*** 30 (3): 357–71. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2107-2>.

Malbrain MLNG, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, et al. (2006) Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. ***Intensive Care Medicine*** 32 (11): 1722–32. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0349-5>.

Malbrain MLNG, De Laet LE (2009) Intra-Abdominal Hypertension: Evolving Concepts. ***Clinics in Chest Medicine*** 30 (1): 45–70. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.09.003>.

Malbrain MLNG, Deeren DH (2006) Effect of bladder volume on measured intravesical pressure: a prospective cohort study. ***Critical Care*** 10 (4): R98. <https://doi.org/10.1186/cc4962>.

Monteiro B, Tavares P, Gustavo PF (2013) Síndrome compartimental abdominal. Vol. 9. <http://www.cirurgiaunisa.com.br/assets/proaci--síndrome-compartimental.pdf>.

Munsterman AS, Hanson RR (2011) Evaluation of gastric pressures as an indirect method for measurement of intraabdominal pressures in the horse. ***Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*** 21 (1): 29–35. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2010.00608.x>.

Munsterman AS, Hanson RR (2009) Comparison of direct and indirect methods of intra-abdominal pressure measurement in normal horses. ***Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*** 19 (6): 545–53. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00482.x>.

Obeid F, Saba A, Fath J, Guslits B, Chung R, Sorensen V, Buck J, Horst M (1995) Increases in intra-abdominal pressure affect pulmonary compliance. ***Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*** 130 (5): 544–47; discussion 547-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7748095>.

Pielou N (2005) Urinary System. In ***Anatomy and Physiology For First Aiders***, organizado por ARCHIVES, 1–4. https://anatomy4fa.com/anatomy-physiology-for-first-aiders-anp/anp-urinary_system/.

Schein M, Wittmann DH, Aprahamian CC, Condon RE (1995) The abdominal compartment syndrome: The physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. ***Journal of the American College of Surgeons*** 180 (6): 745–53.

Shier D, Butler J, Lewis R (2012) Urinary System. In ***Hole's essentials of human anatomy & physiology***, 11^o ed, 467–84. [https://the-eye.eu/public/Books/Medical/texts/Hole%27s Essentials of Human Anatomy%2C Physiol. 10th ed. - D. Shier%2C et. al.%2C %28McGraw-Hill%2C 2009%29 WW.pdf](https://the-eye.eu/public/Books/Medical/texts/Hole%27s%20Essentials%20of%20Human%20Anatomy%20Physiol.%2010th%20ed.-D.%20Shier%20et.%20al.%20%28McGraw-Hill%202009%29%20WW.pdf).

Toribio RE (2007) Essentials of Equine Renal and Urinary Tract Physiology. ***Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*** 23 (3): 533–61. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2007.09.006>.

Turnbull D, Webber S, Hamnegard CH, Mills GH (2007) Intra-abdominal pressure measurement: validation of intragastric pressure as a measure of intra-abdominal pressure. ***British Journal of Anaesthesia*** 98 (5): 628–34. <https://doi.org/10.1093/bja/aem060>.

Wilkins PA (2005) Abdominal compartment syndrome in equine medicine. In , organizado por American College of Veterinary Internal Medicine. **23rd annual veterinary medical forum**. https://www.worldcat.org/title/acvim-23rd-annual-veterinary-medical-forum-2005/oclc/500284073&referer=brief_results.

CAPÍTULO 2 – Viabilidade da avaliação indireta das variações da pressão intra-abdominal pela pressão intravesical em cavalos²

RESUMO

Relevância Clínica – a validação do método indireto de registro da pressão intra-abdominal na espécie equina, além de facilitar o monitoramento em terapias intensivas, peroperatório e pós-operatório, permite uma rápida intervenção clínica e por consequência, aumento da taxa de sobrevivência desses animais.

Métodos – as pressões intra-abdominal (PIA) e intravesical (PIV) foram registradas a partir de sistema preenchido por fluido, constituído por equipo de pressão venosa central, calibrado na altura da inserção da cânula intra-abdominal ou ao nível da sínfise púbica. As variações na PIA foram promovidas por distensão cecal, por meio de tiflocentese em sítio de tiflopectia pré-existente.

Medições e Resultados Principais – O estudo foi dividido em duas fases. Na primeira (fase I) avaliou-se o efeito de diferentes volumes de insuflação vesical (50 ml, 100 ml, 300 ml e 500 ml) sobre os valores da PIV e, conseqüentemente, sobre a eficácia do método indireto em representar os valores da PIA. Para tal, os animais foram mantidos em decúbito lateral esquerdo, mediante anestesia geral inalatória com ventilação mecânica. Houve concordância mediana entre as pressões pelo método de Bland-Altman. Porém, quando complementada pela regressão ordinária dos produtos mínimos (ROPM) observou-se ausência, tanto de viés fixo quanto de proporcional, para todos os volumes de insuflação vesical utilizados. Em etapa seguinte do estudo (fase II), à variação dos volumes intravesicais somou-se (50ml, 100ml 300ml e 500ml) flutuações nos valores da PIA promovidas por distensão cecal com volumes progressivos de 5,0 L solução de NaCl 0,9%, até o total de 15 L. Nesta etapa observou-se que, ao final da inspiração, os volumes de insuflação vesical de 100ml e 300ml não apresentaram viés fixo ou viés proporcional pela ROPM. Já para o final da expiração, o único valor que não apresentou viés fixo e proporcional à ROPM, com alto coeficiente de correlação de Spearman (r_s), foi o volume de 100ml. A distensão

² Capítulo escrito no padrão gráfico da revista Plos One (ANEXO I), conforme as Normas para Elaboração de Tese do Programa de Cirurgia Veterinária FCAV/UNESP.

cecal não foi suficiente para provocar variações as quais pudessem caracterizar hipertensão intra-abdominal (HIA) nos cavalos, justificada pela interpretação ecocardiográfica ($p > 0,05$), embora tenha sido suficiente para ocasionar variações tanto na PIA, quanto na PIV.

Conclusão – Assim como método padrão para registro da PIA em seres humanos, a PIV também pode ser utilizada nos equinos para o monitoramento da PIA e seus diferenciais pressóricos. O posicionamento dos pacientes deve ser mandatoriamente em decúbito lateral esquerdo com o volume de preenchimento vesical de 100 ml, de modo que os valores possam ser registrados tanto ao final da inspiração, quanto da expiração.

Palavras-chave – cavalo, decúbito lateral esquerdo, hipertensão intra-abdominal, pressão intravesical, vesícula urinária.

Introdução

A pressão intra-abdominal (PIA) é definida como a pressão obtida dentro do abdômen, formada a partir da complacência da parede abdominal, adicionada ao volume dos constituintes abdominais (1). Quando aumentada ao ponto de limitar o funcionamento de órgãos, instaura-se um quadro clínico denominado de hipertensão intra-abdominal ou HIA (2). Este é diagnosticado a partir de valores pressóricos (PIA) acima de 12 mmHg (3–5). Já pressões acima de 20 mmHg, caracterizam a manifestação da síndrome compartimental abdominal (SCA), na qual presencia-se disfunção múltipla de órgãos, com risco iminente de óbito (5–7).

O aumento de volume de qualquer estrutura abdominal pode resultar em elevação da PIA e, potencialmente, ocasionar tanto a HIA, quanto a SCA (8). Assim, a *The Abdominal Compartment Society* (WSACS; www.wsacs.org), anteriormente denominada *World Society of Abdominal Compartment Syndrome*, recomenda que, em pacientes de risco, o registro da PIA seja efetuado a cada quatro ou seis horas, juntamente com a estimativa da pressão de perfusão abdominal (PPA). Constata-se

a manifestação da HIA ou SCA quando três mensurações sequenciais apresentam alterações. A PPA é obtida por meio da subtração da pressão arterial média pela pressão intra-abdominal ($PPA = PAM - PIA$), sendo determinante para avaliação da perfusão dos órgãos abdominais. Valores acima de 60mmHg são considerados adequados (9,10).

Associada à PPA, em seres humanos, a ultrassonografia à beira do leito (USPOC) vem sendo utilizada de forma auxiliar nos casos de HIA ou SCA, tanto na investigação diagnóstica (presença de tamponamento cardíaco, abdômen com choque hemorrágico e distúrbios pulmonares), quanto nos procedimentos realizados (ecocardiografia, avaliação da bainha do nervo óptico, presença de líquido em cavidade abdominal e auxílio no esvaziamento dos órgãos) (9,11).

Estes fatores são particularmente importantes nas unidades de terapia intensiva, na qual a manifestação da HIA ou SCA está relacionada a taxas elevadas de morbidade e mortalidade nos pacientes humanos ali mantidos. Em decorrência disto, o monitoramento da PIA tornou-se procedimento padrão nos pacientes predispostos ao desenvolvimento desses quadros. Neste grupo estão incluídos pacientes politraumatizados ou submetidos a cirurgias abdominais extensas, dentre outros (2,6,12). Especificamente nos equinos, apesar do índice considerável de óbitos relacionado aos distúrbios gastrintestinais, mais especificamente àqueles decorrentes das etiologias associadas à síndrome cólica, os relatos creditando estas fatalidades à HIA ou SCA ainda são esparsos nesta espécie animal (10,13–15).

Para o diagnóstico da HIA ou SCA, faz-se necessário o registro da PIA, o qual pode ser realizado direta ou indiretamente (16). Em seres humanos, devido ao fato de a PIA se comportar como um sistema fluido hidráulico, seguindo a dinâmica da Lei de Pascal (transmissão homogênea no interior do abdômen), essa pode ser estimada de forma indireta pelas pressões exercidas nas vísceras, tais como vesícula urinária (PIV) (2,16–20), reto ou estômago (21,22).

Dentre estes, a PIV foi considerada, pela WSACS, o método padrão (*gold standard*) para estimar a PIA no homem. O registro é realizado por meio de sistema de manometria, preenchido com fluído, com o paciente mantido em posição supina, utilizando-se poucos (e conhecidos) volumes para insuflação vesical, mandatoriamente (23,24).

Originalmente, utilizavam-se volumes consideráveis de solução salina para este propósito (acima de 100 ml). Posteriormente, houve a redução do volume de insuflação vesical em virtude da constatação da sua influência direta sobre os valores da PIV (25). Atualmente a WSACS recomenda o uso de 1,0 ml/kg de solução salina na vesícula urinária para crianças de até sete anos de idade e, para crianças mais velhas e adultos, o volume máximo de 25 ml (26–28).

Especificamente nos equinos, várias foram as tentativas de correlacionar a pressão intragástrica ou PIG (29,30), ou mesmo a PIV (13,15,31,32), com a PIA. Todos os resultados obtidos foram desencorajadores e, a partir disto, o registro direto da PIA passou a ser utilizado como método padrão para a espécie (20,33). Em todas essas tentativas prévias (e falhas), diferentemente da metodologia padrão preconizada para o homem, os cavalos foram mantidos em posição quadrupedal.

Visto isso, nosso grupo, recentemente, realizou um estudo (34) avaliando o efeito da posição corporal sobre a eficácia da PIV em representar a PIA nos equinos. Os resultados obtidos, diferentemente dos estudos prévios sobre esta temática, foram encorajadores e de caráter inédito. Neste sentido, demonstrou-se que, em semelhança aos seres humanos, a posição corporal está diretamente relacionada à eficácia da PIV em estimar a PIA nessa espécie.

Pelos resultados obtidos, não houve correlação entre ambas as pressões em pacientes mantidos em posição supina (decúbito dorsal). Sendo assim, esta posição corporal foi considerada inadequada para obtenção indireta da PIA. No entanto, quando se aventou relacionar ambas as pressões, porém com os pacientes mantidos em decúbito lateral, os resultados obtidos foram mais promissores. Nesta situação, a PIV foi capaz de representar a PIA. Consequentemente, averiguou-se que o monitoramento da PIA pode ser realizado de forma indireta nos equinos. Porém, diferentemente do homem, os pacientes (machos ou fêmeas) devem ser mantidos em decúbito lateral esquerdo e a vesícula urinária deve ser preenchida com 100 ml (em cavalos adultos, após esvaziamento vesical).

A capacidade volumétrica da vesícula urinária de uma pessoa adulta varia entre 400 e 600 ml. No entanto, o preenchimento com volumes acima de 150 ml é suficiente para desencadear o estímulo de micção (35). O volume de preenchimento vesical de 25 ml, idealmente utilizado durante a avaliação indireta da PIA no homem,

corresponde a apenas 4% da capacidade volumétrica da vesícula urinária (considerando volume total de 600 mL). Já a vesícula urinária dos equinos pode comportar volumes entre 2,8 a 4,5 L (36). Além disso, sabe-se que os neurônios motores também medeiam o tônus do esfíncter uretral nesta espécie. Isto implica em dizer que a vesícula urinária desses animais tem a capacidade de acumular volumes significativos de urina, sem que haja variações expressivas na pressão intravesical (37).

Há relato, em equinos, que a vesícula urinária teria a capacidade de reter volumes de até 4,0 L, dependendo da constituição corpórea, sem que haja desencadeamento do estímulo de micção por ação do músculo detrusor (38). Ao testarem a eficácia da estimativa indireta da PIA, por meio da PIV, em éguas não sedadas e mantidas em posição quadrupedal, observaram que os volumes de distensão vesical utilizados ($976,57 \pm 164,42$ mL) teriam sido, aparentemente, suficientes para estimular a micção (39). Nos animais avaliados no estudo prévio (34), o volume de 100 mL utilizado para o preenchimento vesical correspondeu a 2,5% da capacidade volumétrica total da vesícula dos equinos (considerando capacidade volumétrica de 4,0 L). Neste sentido, o volume máximo utilizado (100 mL), não teria sido capaz de estimular a micção nem tão pouco estimular o músculo detrusor, não influenciando nos registros de valores da PIV.

Neste âmbito, o volume de insuflação vesical suficiente para causar distensão excessiva da parede vesical e, possivelmente, compressão mural pelas alças intestinais ou mesmo ação do músculo detrusor (2,4,15), ambos interferindo diretamente nos valores da PIV, ainda é desconhecido nos equinos. Com base no exposto, buscou-se avaliar o efeito da distensão vesical, com volumes de 50 mL, 100 mL, 300 mL e 500mL, sobre os valores da PIV e sobre a relação entre PIV e PIA (fase I). Além disso, verificou-se a capacidade de a PIV em monitorar as variações da PIA frente à distensão visceral (cecal) progressiva e controlada (fase II).

Material e Métodos

Animais

Foram utilizados oito cavalos, entre machos castrados e fêmeas, de diferentes raças, com peso corpóreo entre 350 e 500 kg e idade entre 3,5 e 12 anos, sem quaisquer indícios ou queixa principal de afecção abdominal ou do trato gastrintestinal e geniturinário; considerados hígidos com base em avaliação clínica e hematológica. Estes animais foram submetidos, previamente, a procedimento cirúrgico de tiflopectomia em virtude de inclusão em estudo clínico antecedente. Este estudo foi aprovado e supervisionado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da FCAV/Unesp, processo 010982/18.

Experimentação

A partir do estudo recentemente desenvolvido por nossa equipe (34) com metodologia para registro indireto da PIA em equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo, inicialmente avaliou-se o efeito dos volumes de insuflação vesical (50ml, 100ml, 300ml e 500ml) sobre a capacidade da PIV em estimar a PIA (fase I). Respeitando um intervalo mínimo de 30 dias, após ter sido confirmada a eficácia do registro indireto da PIA, averiguou-se a eficácia da PIV em monitorar as variações pressóricas intra-abdominais frente a distensão visceral (cecal) controlada e progressiva, com infusões de solução salina a 0,9%, em incrementos de cinco litros, até ser completado o volume total de 15 litros, via tiflocentese (fase II). Para ambas as etapas (I e II) adotou-se o mesmo protocolo de preparo dos animais e instrumentações.

A mensuração direta e indireta da pressão intra-abdominal foram efetuadas a partir das técnicas preconizadas na medicina (Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo, 2009) e modificadas para a espécie em estudo (34). Vale ressaltar que o registro de ambas as pressões, PIA e PIV, na fase II do estudo foram efetuados simultaneamente.

Preparo dos Pacientes

Após jejum hídrico e alimentar de 12 horas, em sala de atendimento clínico, foi efetuada a tricotomia dos pelos na porção média do sulco jugular direito dos animais e consecutiva antissepsia^a e venóclise da jugular externa com cateter 14G^b. Ato contínuo, os cavalos foram encaminhados, individualmente, à sala de indução anestésica. Decorridos cinco minutos da medicação pré-anestésica (MPA) com cloridrato de xilazina 10%^c (0,5 – 1,0 mg/kg por via intravenosa), realizou-se a indução anestésica por meio da associação de cloridrato de cetamina 10%^d (2,0 mg/kg) e maleato de midazolam 0,5%^e (0,1mg/kg), administrados também por via intravenosa. Após indução anestésica e posterior intubação orotraqueal^f, com tamanho da sonda adequado ao porte de cada cavalo, os animais foram içados em talha elétrica^g e posicionados à mesa cirúrgica^h em decúbito lateral esquerdo. A sonda orotraqueal foi acoplada à traqueia do aparelho de anestesia inalatóriaⁱ previamente saturado com isoflurano^j. Em todos os animais utilizou-se fração inspirada de oxigênio (F_iO₂) de 1,0 (100% de oxigênio). Além disso, a CAM do anestésico inalatório foi mantida entre 1,5 e 2,2 CAM, a ventilação mecânica controlada com pressão oscilando entre 20 e 25mmHg e relação inspiração/expiração de 1:3. Todos os equinos foram mantidos em infusão contínua de norepinefrina 0,5 µg/kg/min durante a anestesia geral inalatória.

Instrumentação e método de registro da PIA

Para o registro direto da PIA, o ponto de acesso à cavidade abdominal foi a linha alba, 10 cm caudal ao xifoide (20,34). Após a raspagem dos pelos e antissepsia local, foi realizado bloqueio anestésico com 2,0 ml de cloridrato de lidocaína 2%^k, abrangendo a tela subcutânea. Após pequena incisão em estocada com lâmina de bisturi número 24, realizou-se a introdução de uma sonda mamária^l de 7,5 cm de comprimento, com Luer-lock, acoplada, por meio de torneira de três vias, à sistema de coluna de água^m, o qual foi utilizado para o registro dos valores da PIA. O sistema de coluna de água, assim como a torneira de três vias e a cânula mamária foram previamente preenchidos com solução salina de NaCl 0,9% e “fechados” ao ambiente para evitar a entrada de ar para dentro da cavidade abdominal no ato da inserção da cânula mamária. A coluna de solução salina foi calibrada (zerada) ao nível da inserção

da cânula. Assim, foram registradas as variações da PIA obtidas ao final da inspiração e expiração de 10 ciclos respiratórios, não subsequentes, para cada animal.

Instrumentação e método de registro da PIV

Simultaneamente ao registro direto da PIA, configurou-se a obtenção da PIV, conforme descrição recente para a espécie (34), idealizada a partir da metodologia consagrada para o homem (16,23). Para tal, após posicionamento do animal em decúbito lateral esquerdo, procedeu-se com a sondagem vesical retrógrada (sonda de Foleyⁿ nas fêmeas e sonda gástrica humana de Levine^o nos machos) e a sonda acoplada a um sistema constituído por três torneiras de três vias em série (Figura 1). Na primeira torneira, além da sonda, foi conectado um frasco de litro de solução fisiológica salina (NaCl 0,9%) por meio de equipo de soro. Na segunda torneira foi conectada uma seringa de 20 ml para lavagem do sistema, e na terceira torneira foi acoplado o sistema de coluna de água preenchido com solução salina de NaCl 0,9%, o qual foi utilizado para o registro da PIV.

A coluna de solução salina foi “zerada” ao nível da sínfise púbica de cada equino (ou interseção do eixo longitudinal entre esqueleto axial [coluna lombar] e sínfise púbica com linha imaginária vertical que delimita as duas tuberosidades isquiáticas), o que corresponde, aproximadamente, à linha axial média, no decúbito lateral (Figura 2).

Na extremidade da terceira torneira, além do sistema de coluna de água, foi acoplado extensor^p utilizado para o escoamento da urina, durante o esvaziamento da vesícula urinária. Para reduzir o efeito de contração do músculo detrusor em medições da PIV, estabeleceu-se período de adaptação de dois minutos à presença do cateter, conforme recomendações prévias (4,15,16,39).

Inicialmente, foi realizado esvaziamento vesical e posterior distensão com 50 ml (1.25% da capacidade volumétrica total da vesícula urinária de um equino adulto – 4,0 L) de solução salina de NaCl a 0,9%. Após período de estabilização de dois minutos, foi realizado o registro da PIV. Este procedimento foi repetido objetivando a aquisição da PIV para os volumes de 100 ml (2.5%), 300 ml (7.5%), e 500 ml (12.5%). O intervalo de dois minutos, preconizado após cada insuflação, foi instituído visando eliminar o estímulo da distensão vesical sobre o músculo detrusor (4,15,16). Assim

como para a PIA, foram registradas as variações da PIV, obtidas para cada volume de insuflação, ao final da inspiração e da expiração de 10 ciclos respiratórios não subsequentes, para cada animal. Os valores, inicialmente obtidos em cmH₂O, posteriormente, foram convertidos em mmHg (1 cmH₂O = 0,73556 mmHg). Os registros de ambas as pressões foram feitos simultaneamente por dois avaliadores distintos.

Avaliação Ultrassonográfica da Vesícula Urinária

Inicialmente propôs-se avaliar e acompanhar esvaziamento (e preenchimento) vesical por meio da avaliação ultrassonográfica transcutânea. Em princípio, aventou-se a análise com transdutor posicionado na porção abdominal ventral, em região parainguinal direita. Para tal, utilizou-se transdutor setorial multifrequencial. Após tentativas em três animais, descartou-se esse posicionamento, pois o acesso à vesícula urinária apresentou-se limitado, com interferência direta do posicionamento do corpo do ceco por sobre a vesícula urinária. Em virtude disto, não foi possível avaliar toda a extensão da estrutura e, por conseguinte, não foi possível determinar: (1) se a vesícula havia sido completamente esvaziada; (2) a distensão vesical controlada. Pelo posto, a avaliação ultrassonográfica aventada, nestes moldes, foi considerada inadequada para averiguação do preenchimento e esvaziamento vesical. Tentou-se outro acesso transcutâneo, com o transdutor multifrequencial posicionado na região perineal (figura 3). Este permitiu melhor acesso e visibilização da vesícula urinária (figura 4), porém o método não foi eficaz para todos os equinos avaliados, mesmo variando a posição do transdutor na região perineal.

Instrumentação para canulação cecal e método de distensão

Para a fase II, fez-se necessária a raspagem prévia dos pelos, em região do flanco direito, delimitada em 10 x 10 cm, com ponto central à aproximadamente 5,0 cm caudal à última costela. Após indução anestésica e posicionamento lateral esquerdo, foi feita a antisepsia no local. Ato contínuo, foi realizado o bloqueio anestésico infiltrativo de pele e músculo subcutâneo com 10 ml de cloridrato de lidocaína 2%. Após o período de latência do anestésico local, realizou-se pequena incisão em estocada na pele para acesso direto à parede do ceco, previamente fixada

à musculatura local por procedimento de tiflopectia. Ato contínuo, a parede do ceco foi transpassada com tesoura de Metzemaum para introdução de sonda de Foley nº 24 a qual foi fixada à pele com fio de nylon 1-USP^q (figura 5).

Após o registro dos valores basais de ambas as pressões (PIV obtida com a vesícula urinária distendida com os volumes estipulados na fase I), o ceco foi preenchido com incrementos de 5,0 L de solução salina de NaCl a 0,9%, infundida por meio do cateter de Foley. Ao término da infusão de cada *bolus* (incremento) de 5,0 L de solução salina (foram infundidos 15 L ao todo), registrou-se, novamente, ambas as pressões. A obtenção dos valores da PIA e PIV ocorreu de forma simultânea e independente, por dois avaliadores distintos. Conforme supracitado, os valores foram obtidos ao final da inspiração e expiração de 10 ciclos respiratórios não subsequentes, para cada animal.

Um intervalo de adaptação de cinco minutos entre cada infusão intracecal e o registro das variáveis foi respeitado, até a distensão cecal com volume máximo de 15L. *A priori*, preconizou-se o volume máximo de 30L, o qual seria correspondente à capacidade volumétrica máxima do ceco (40,41). Desse modo, pretendia-se simular um processo de distensão por compactação cecal, podendo, a mesma, ser interrompida caso fossem percebidas alterações cardiovasculares (pressão arterial e débito cardíaco) as quais pudessem indicar déficit de retorno venoso (indícios de hipertensão intra-abdominal). Porém, após distensão com 15L de solução de NaCl a 0,9%, foi notado extravasamento da solução pela sonda de Foley, em todos os animais. Neste aspecto, a infusão de maiores volumes ficou impossibilitada, readequando-se o volume máximo de distensão cecal para 15 litros em detrimento aos 30 L inicialmente propostos.

Avaliação Ecocardiográfica

A ecocardiografia^r foi instaurada, juntamente com a pressão arterial invasiva, para avaliar possíveis alterações cardiovasculares que pudessem indicar a manifestação da hipertensão intra-abdominal, possivelmente causadas pelo aumento da pressão intra-abdominal decorrente da distensão cecal. Para tal foi utilizando transdutor setorial^s de disposição em fase, específico para cardiologia, multifrequencial, com frequência variável de 2,0MHz a 4,0MHz.

A região paraesternal direita (janela acústica), dorsal ao olécrano, correspondendo ao 4º ou 5º espaço intercostal foi preparada para o exame (raspagem dos pelos). O coração foi, inicialmente, localizado no seu eixo longitudinal (eixo maior), observando-se suas quatro câmaras em imagens bidimensionais (2D). Na sequência, o transdutor foi lentamente rotacionado no sentido horário para obtenção de imagens transversais do mesmo em eixo curto (42–44).

Durante a varredura eletrônica, os músculos papilares e as cordas tendíneas, considerados pontos de referência para a realização das medidas cardíacas em modo-M, foram localizados, inicialmente em modo-B, alterando-se o ângulo de apoio da extremidade distal do transdutor em contato com a pele. Definido o ponto de interesse no modo-B, foi acionado o modo-M. Com a imagem congelada no monitor de vídeo foram mensurados, durante a diástole e no mesmo nível, o espessamento do septo interventricular, o diâmetro do ventrículo esquerdo e o espessamento da parede livre do ventrículo esquerdo. Durante a sístole cardíaca foram estimados os mesmos parâmetros. Por meio desses valores foram obtidos, pelo software do aparelho de ultrassom, os valores da fração de ejeção (FE) e de encurtamento (FS) (42–44).

Doppler Tecidual

Para obtenção das imagens, o feixe de ultrassom foi posicionado na parede livre do ventrículo esquerdo, no eixo curto paraesternal direito, ao nível das cordas tendíneas, conforme descrição prévia (45,46). As mensurações para a avaliação da função miocárdica foram: velocidade de contração isovolumétrica (S'); velocidade de relaxamento inicial (E'); velocidade de relaxamento final (A'); tempo de duração de contração isovolumétrica (IVCT); tempo de duração de relaxamento isovolumétrico (IVRT) e tempo de contração ou ejeção (CT). O índice de desempenho do miocárdio (IPM) foi determinado pela equação: $IPM = IVCT + IVRT / CT$ (BOON, 2011).

Débito Cardíaco

A fração de ejeção foi calculada pelo método da somatória dos discos (método de Simpson modificado), de acordo com as recomendações de mensuração das câmaras cardíacas pela ecocardiografia sugeridas pela Sociedade Americana de

Ecocardiografia e Associação Europeia de Imagem Cardiovascular (47). As imagens ecocardiográficas foram obtidas de acordo com as recomendações do autor, referentes ao exame em equinos (44). Simultaneamente à obtenção da fração de ejeção, foi registrada a frequência cardíaca dos equinos, por meio do módulo de eletrocardiografia (ECG) do aparelho de ultrassom, em derivação base-ápice (D₂), para o cálculo imediato do débito cardíaco pelo software do aparelho de ultrassom.

Método Estatístico

Inicialmente, os dados obtidos foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Após verificação dos dados, para avaliar a capacidade da PIV em determinar a PIA e suas alterações pressóricas, foi utilizado o teste de correlação de Spearman (r_s), além do teste de comparação de médias de Bland-Altman, conjuntamente com a análise de regressão linear, além da análise de regressão ordinária dos produtos mínimos (ROMP). Na ROMP, caso o valor zero esteja incluído no IC do intercepto, não existe viés fixo. Ademais, viés proporcional foi determinado a partir do IC a 95% para a inclinação (“slope”) da reta, assim, se o IC incluir o valor de 1,0 não existe viés proporcional. A influência da distensão cecal sobre as variáveis cardiovasculares e sobre os valores da PIA e da PIV foi averiguada pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste post-hoc de Student-Newman-Keuls. Para todas as análises foi considerado nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados

Fase I

Os valores da PIA e PIV obtidos com a vesícula urinária preenchida com 50 ml, 100 ml, 300 ml e 500 ml, respectivamente, com os equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo estão apresentados na Tabela 1. Observou-se coeficiente de correlação de Spearman (r_s) forte, ao final da inspiração, entre a PIA e a PIV, para o volume de distensão vesical de 50 ml ($r_s = 0,785$; $p < 0,001$) e 500ml ($r_s = 0,695$; $p < 0,001$), e coeficiente muito forte para os volumes de distensão de 100ml ($r_s = 0,846$; $p < 0,001$) e 300ml ($r_s = 0,846$; $p < 0,001$). Ao final da expiração, todos os volumes

obtiveram coeficiente de correlação muito forte, variando de 0,898, para o volume de insuflação vesical de 500ml (p<0,001), a 0,966 para o volume de insuflação vesical de 100ml (p<0,001). Ambos os volumes testados de insuflação vesical para registro indireto da PIA apresentaram diferença média pelo método de Bland-Altman (Tabela 2). Porém, quando complementada pela regressão ordinária dos produtos mínimos (ROPM) observou-se ausência tanto de viés fixo quanto de proporcional, para ambos os volumes de insuflação vesical (Quadro 1).

Fase II

Os registros da PIA e PIV em seus diferentes volumes de distensão vesical (50ml, 100ml, 300ml e 500ml) frente à distensão cecal com volumes progressivos de 5,0L, até o total de 15L, estão nas tabelas 3 a 6. Houve concordância moderada entre as pressões diretas (PIA) e indiretas (PIV) obtidas com os valores de insuflação vesical, frente à distensão cecal progressiva, tanto ao final da inspiração quanto expiração (Tabela7). Com a distensão cecal de cinco litros, observou-se, tanto ao final da inspiração quanto expiração, coeficiente de correlação (r_s) muito forte para os volumes de insuflação vesical de 50 ml ($r_s = 0,943$; $p = 0,01676$), 100 ml ($r_s = 0,943$; $p = 0,01676$) e 300 ml ($r_s = 0,812$; $p = 0,05836$).

Ao avaliar a distensão cecal de 10 litros, ao final da inspiração, observou-se correlação forte para os volumes de insuflação vesical de 50ml ($r_s = 0,657$; $p = 0,1756$), e 300ml ($r_s = 0,765$; $p = 0,1036$), e correlação muito forte para o volume de 100 ml ($r_s = 0,941$; $p = 0,01676$). Ao final da expiração, a correlação foi moderada para o volume de 50ml ($r_s = 0,486$; $p = 0,3566$), forte para os volumes de insuflação vesical de 100 ml ($r_s = 0,765$; $p = 0,1036$) e 300 ml ($r_s = 0,765$; $p = 0,1036$), e muito forte para o volume de insuflação de 500ml ($r_s = 0,824$; $p = 0,00583$).

Na avaliação da distensão cecal com 15 litros, ao final da inspiração, observou-se coeficiente de correlação muito forte para o volume de distensão vesical de 50 ml ($r_s = 0,935$, $p = 0,01676$) e demais volumes de distensão vesical (100 ml, 300 ml e 500 ml), os quais apresentaram $r_s = 1,0$ ($p = 0,002786$). No final da expiração, notou-se correlação muito forte, variando de $r_s = 0,935$ para os volumes de insuflação vesical de 50 ml e 300 ml ($p = 0,01676$) à $r_s = 1,0$, para os volumes de 100 ml e 500 ml ($p = 0,02786$).

Quando os resultados das análises de correlação de Spearman foram complementados com a regressão ordinária dos produtos mínimos (ROPM) pôde-se observar que, ao final da inspiração, os volumes de insuflação vesical de 100mℓ e 300mℓ não apresentaram viés fixo ou viés proporcional. Já para o final da expiração, o único valor que não apresentou viés fixo e proporcional à ROPM, com alto coeficiente de correlação (r_s) no teste de Spearman, foi o volume de 100mℓ (Quadro 2).

A distensão cecal não foi suficiente para provocar variações consideráveis, tanto na PIA, quanto na PIV ($p>0,05$), embora tenha sido observado aumento de ambas as pressões frente à distensão vesical progressiva (Tabela 3 a 6). Observação esta que justifica o fato de, à interpretação ecocardiográfica, não terem sido constatadas variações significativas que pudessem sugerir (ou caracterizar) a manifestação da hipertensão intra-abdominal (HIA) nos equinos avaliados, tanto para as variáveis da função ventricular esquerda (Tabela 8), quanto para as variáveis do doppler tecidual (Tabela 9).

Discussão

Assim como observado em ensaio clínico prévio do nosso grupo de estudos (34), houve correlação forte e ausência de viés fixo e proporcional entre a PIA e a PIV nos equinos do estudo em tela, os quais foram mantidos em decúbito lateral esquerdo, sob anestesia geral inalatória com isoflurano e mediante respiração mecânica. Este fato foi observado tanto na primeira etapa, para todos os volumes de distensão vesical avaliados (50mℓ, 100mℓ, 300mℓ e 500mℓ), quanto na segunda etapa, para os volumes de 100mℓ e 300mℓ. A primeira grande relevância do estudo foi a confirmação, antes averiguada (34), da relevância do decúbito lateral esquerdo (mediante anestesia geral) na eficácia da PIV em estimar a PIA.

Em tentativas prévias de correlacionar as duas pressões, os cavalos sempre foram mantidos em posição quadrupedal (7,13,15,30,31,39) o que rendeu a ineficácia comprovada da PIV em estimar a PIA e, por conseguinte, o aparente desinteresse de muitos pesquisadores em dar continuidade nesta linha de pesquisa. Existe um grupo de pesquisadores que mantiveram a posição quadrupedal, porém abandonaram a PIV como método indireto, utilizando a pressão venosa safena medial (MSVP) para

estimar a PIA (48). Neste sentido, aparentemente, somos o único grupo com interesse em avaliar a eficácia da PIV em estimar os valores da PIA nos cavalos.

As correlações (Spearman) mais expressivas entre as pressões foram obtidas quando a PIV foi registrada ao final da expiração, principalmente na fase II. Estes achados corroboram o estudo prévio (34), no qual as melhores correlações (volume de insuflação vesical de 100mℓ) foram obtidas para esta mesma fase do ciclo respiratório. Os achados também corroboram os padrões pré-estabelecidos para os pacientes humanos, os quais enfatizam que os registros dos valores da PIV devem ser realizados sempre ao final da expiração para melhor concordância para com os valores da PIA (16,26–28,49).

Quando se avaliou a capacidade da PIV em representar os aumentos pressóricos da PIA, mediante distensão cecal, foi observado que à medida que a PIA aumentou, a PIV se correlacionou de maneira forte a muito forte (fase II). Porém, a intenção de simular uma compactação cecal e, conseqüentemente, a manifestação do quadro de hipertensão intra-abdominal (HIA), foi falha. A hipertensão é de fato creditada quando a PIA aumenta ao ponto de limitar o funcionamento de órgãos (2), o que de fato não ocorreu nos cavalos avaliados. Comprovadamente, pode-se fazer tal afirmação pelo fato de os animais terem se mantidos estáveis durante todo o período anestésico, a julgar pelos valores da saturação de oxigênio (S_pO_2), a qual se manteve entre 98% e 100%, em todos os animais.

A WSACS recomenda que, para cada PIA mensurada, seja calculada também a pressão de perfusão abdominal (PPA), preditora na mensuração da falência múltipla de órgãos, mais sensível que a própria PIA, pH arterial, lactato e excesso de base (31). Em nosso estudo, todos os cavalos foram submetidos à infusão contínua de vasoativo (norepinefrina) durante a anestesia geral inalatória, o que tornou os dados da pressão arterial média (PAM), e por conseguinte os da PPA não representativos. Em nossos estudos prévios (10) calculamos a PPA de cavalos com hipertensão intra-abdominal (HIA) associadas à síndrome cólica com diagnóstico cirúrgico, porém todos os valores se mantiveram abaixo do indicado para humanos, lembrando que os mesmos estavam anestesiados porém sem efeito de vasoativos. Desta forma levanta-se a questão da validade dos valores de PPA para os equinos, e quais valores basais a serem utilizados.

Infelizmente, por questões laborais (avaria nos equipamentos de quantificação dos gases sanguíneos) não foi possível avaliar a pressão parcial do oxigênio e do gás carbônico no sangue arterial (P_aO_2 e P_aCO_2 , respectivamente) durante o procedimento anestésico. Diante uma fração inspirada de oxigênio (F_iO_2) de 21% e uma saturação de oxigênio de 100%, estima-se que a P_aO_2 seja de 100 mmHg, com redução de 4 mmHg na P_aO_2 para cada percentual de queda da S_pO_2 (50). Os equinos foram submetidos à F_iO_2 de 100%. Portanto, os cálculos não iriam condizer com as informações do referido autor. No entanto, a julgar pelos valores obtidos para a S_pO_2 , os animais certamente mantiveram-se normóxicos durante o procedimento anestésico e frente às distensões cecais. Mais uma vez demonstrando que os volumes de distensão cecal foram insuficientes para causar qualquer distúrbio cardiovascular nos equinos avaliados. Reforça-se esta afirmativa com o fato de não terem sido observadas quaisquer alterações relevantes ($p > 0,05$) em nenhum dos parâmetros cardiovasculares avaliados mediante a distensão cecal.

Nos resultados de regressão ordinária dos produtos mínimos (ROPM), obtidos para na fase II para os volumes de distensão vesical de 100 ml e 300ml, ao final da inspiração e, 100 ml, ao final da expiração, a ausência de viés fixo e viés proporcional credita a afirmação de que, além da forte correlação entre as pressões, a PIV foi capaz de computar as variações ocorridas frente às variações da PIA pela distensão cecal. O único volume vesical em que a PIV foi capaz de representar os valores da PIA em ambas as fases do ciclo respiratório foi o de 100 ml, com eficácia do volume de 300 ml somente à inspiração, sem qualquer relação entre as pressões para os volumes de 50 ml e 500 ml. Neste âmbito, acredita-se que, possivelmente, volumes acima de 100 ml de distensão vesical, principalmente ao final da expiração, sejam ineficazes em representar, com fidedignidade, as variações da PIA, pois podem causar distensão excessiva da parede vesical e, possivelmente, compressão mural pelas alças intestinais (2,4,15), interferindo diretamente na leitura dos valores da PIV.

Notou-se que, em quatro dos oito cavalos submetidos ao experimento, durante a insuflação da vesícula urinária com 300 ml houve menor oscilação da coluna de água durante a leitura dos valores da PIV, sendo quase imperceptível na maioria das vezes. Assim, corroborando nosso estudo anterior (34) o volume de distensão vesical de 100 ml mostrou-se ser o mais apropriado para estimar as variações pressóricas da

PIA, tanto ao final da inspiração, quanto da expiração em pacientes mantidos em decúbito lateral esquerdo, mediante anestesia geral inalatória com ventilação controlada.

Conclusão

A PIV pode ser utilizada nos equinos para o monitoramento da PIA e seus diferenciais pressóricos. Os equinos devem ser mantidos em decúbito lateral esquerdo utilizando-se o volume de preenchimento vesical de 100 mℓ, preferencialmente, de modo que os valores possam ser registrados tanto ao final da inspiração, quanto da expiração. Acredita-se que o volume de preenchimento vesical de 300mℓ também possa ser utilizado na aferição indireta da PIA, porém mandatoriamente, a leitura deve ser realizada ao final da inspiração.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP pelo apoio financeiro: número do processo 2018/24287-0.

Notas de Rodapé

- ^a Riohex® - Rioquímica – São José do Rio Preto – SP– Brazil
- ^b Cateter Intravenoso – Descarpack® – São Paulo – SP – Brazil
- ^c Sedomin – König – Mairinque – SP – Brazil
- ^d Dopalen – Ceva Santé Animale – Paulínia – SP – Brazil
- ^e Midazolam – Hipolabor – Sabará – MG – Brazil
- ^f Sonda Orogástrica Provar® – São Paulo – SP
- ^g Berg-Steel® - Araras – SP
- ^h Equiboard Thott – Guarulhos - SP
- ⁱ Mallard® - Processo FAPESP 00-02151-6
- ^j Isoforine® – Cristália – Itapira – SP – Brazil
- ^k Cristália Produtos químicos farmacêuticos LTDA – Itapira – SP – Brazil
- ^l Sonda mamária Höppner latão cromado, canhão luer-lock 7,5 cm – Agrozootec – Itu – SP – Brazil
- ^m Equipó Pressão Venosa Central – Embramed Indústria e comércio de Produtos Hospitalares LTDA
- ⁿ Sonda de Foley SOLIDOR® - Osasco – São Paulo.
- ^o Sonda Gástrica Levine MEDSONDA® - Arapoti – Paraná
- ^p Tubo extensor 120 cm – Embramed Indústria e comércio de Produtos Hospitalares LTDA .
- ^q Shalon Medical® - São Luís de Montes Belos – Goiás – Brazil.
- ^r MyLab Alfa - Esaote – Itália. Processo Fapesp 2018/24287-0.
- ^s Transdutor Seteroial Multifrequencial 2,0MHz a 4,0MHz – Esaote – Itália.

Referências

1. Brosnahan MM, Holbrook TC, Gilliam LL, Ritchey JW, Confer AW. Intra-abdominal hypertension in two adult horses. *J Vet Emerg Crit Care [Internet]*. abril de 2009 [citado 15 de dezembro de 2018];19(2):174–80. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-4431.2009.00400.x>
2. Malbrain MLNG, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med [Internet]*. 12 de novembro de 2006 [citado 15 de dezembro de 2018];32(11):1722–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16967294>
3. Malbrain MLNG, De laet IE. Intra-Abdominal Hypertension: Evolving Concepts. *Clin Chest Med [Internet]*. março de 2009 [citado 15 de dezembro de 2018];30(1):45–70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19186280>
4. Gallagher JJ. Intra-abdominal Hypertension. *AACN Adv Crit Care [Internet]*. abril de 2010 [citado 15 de dezembro de 2018];21(2):205–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431449>
5. Havens JM, Soybel DI. Assessment of intra-abdominal pressure by measurement of abdominal wall tension. *J Surg Res [Internet]*. 1 de março de 2011 [citado 15 de dezembro de 2018];166(1):70–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462602>
6. Cheatham ML, Malbrain MLNG, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):951–62.
7. Kimball EJ, Baraghoshi GK, Mone MC, Hansen HJ, Adams DM, Alder SC, et al. A Comparison of Infusion Volumes in the Measurement of Intra-Abdominal Pressure. *J Intensive Care Med [Internet]*. 17 de julho de 2009 [citado 15 de dezembro de 2018];24(4):261–8. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066609335730>
8. Schein M, Wittmann DH, Aprahamian CC, Condon RE. The abdominal compartment syndrome: The physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg*. 1995;180(6):745–53.
9. Pereira RG. ULTRASSONOGRRAFIA A BEIRA DO LEITO COMO PROPEDEÚTICA ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO INTRA- ABDOMINAL ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO INTRA- ABDOMINAL. 2018.
10. De Paula VB, Canola PA, Rivera GG, Bonacin YS, Del Rio LA, Canola JC, et al. Intra-abdominal Pressure Screening of Horses With Colic. *J Equine Vet Sci*. 2020;90.
11. Lichtenstein DA, Van Hooland S, Elbers P, Malbrain MLNG. Ten good reasons to practice ultrasound in critical care. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 1 de

- novembro de 2014;46(5):323–35.
12. Malbrain M. Abdominal Perfusion Pressure as a Prognostic Marker in Intra-abdominal Hypertension. *Yearb Intensive Care Emerg Med* 2002 [Internet]. 2002 [citado 18 de setembro de 2021];792–814. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-56011-8_71
 13. Wilkins PA. Abdominal compartment syndrome in equine medicine. In: American College of Veterinary Internal Medicine, organizador. 23rd annual veterinary medical forum; 2005 [citado 15 de dezembro de 2018]. Available at: https://www.worldcat.org/title/acvim-23rd-annual-veterinary-medical-forum-2005/oclc/500284073&referer=brief_results
 14. Brosnahan MM, Holbrook TC, Gilliam LL, Ritchey JW, Confer AW. Intra-abdominal hypertension in two adult horses. *J Vet Emerg Crit Care* [Internet]. abril de 2009 [citado 15 de dezembro de 2018];19(2):174–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19691568>
 15. Munsterman AS, Hanson RR. Comparison of direct and indirect methods of intra-abdominal pressure measurement in normal horses. *J Vet Emerg Crit Care* [Internet]. 2009 [citado 15 de dezembro de 2018];19(6):545–53. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/abf8/4da897588ac9553b9484957e8ad0f072b513.pdf>
 16. Malbrain MLNG. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* [Internet]. 1 de março de 2004 [citado 15 de dezembro de 2018];30(3):357–71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730376>
 17. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* [Internet]. janeiro de 1984 [citado 15 de dezembro de 2018];199(1):28–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6691728>
 18. Kuhn KF. *Basic Physics* [Internet]. 2nd ed. NY: JohnWiley & Sons, organizador. New York; 1996 [citado 18 de setembro de 2021]. 75–76 p. Available at: <https://www.bookdepository.com/Basic-Physics-Karl-F-Kuhn/9780471134473>
 19. De Keulenaer BL, De Waele JJ, Powell B, Malbrain MLNG. What is normal intra-abdominal pressure and how is it affected by positioning, body mass and positive end-expiratory pressure? *Intensive Care Med* [Internet]. 26 de junho de 2009 [citado 15 de dezembro de 2018];35(6):969–76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19242675>
 20. Hurcombe SDA, Scott VHL. Direct intra-abdominal pressures and abdominal perfusion pressures in unsedated normal horses. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* [Internet]. agosto de 2012 [citado 15 de dezembro de 2018];22(4):441–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22765021>
 21. Obeid F, Saba A, Fath J, Guslits B, Chung R, Sorensen V, et al. Increases in intra-abdominal pressure affect pulmonary compliance. *Arch Surg* [Internet]. maio de 1995 [citado 15 de dezembro de 2018];130(5):544–7; discussion 547-

8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7748095>
22. Turnbull D, Webber S, Hamnegard CH, Mills GH. Intra-abdominal pressure measurement: validation of intragastric pressure as a measure of intra-abdominal pressure. *Br J Anaesth* [Internet]. abril de 2007 [citado 15 de dezembro de 2018];98(5):628–34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456490>
 23. Malbrain ML, Deeren DH. Effect of bladder volume on measured intravesical pressure: a prospective cohort study. *Crit Care* [Internet]. 2006 [citado 20 de fevereiro de 2019];10(4):R98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934130>
 24. Balogh Z, De Waele JJ, Malbrain MLNG. CONTINUOUS INTRA-ABDOMINAL PRESSURE MONITORING. *Acta Clin Belg* [Internet]. 30 de janeiro de 2007 [citado 15 de dezembro de 2018];62(sup1):26–32. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/acb.2007.62.s1.005>
 25. De Waele J, Pletinckx P, Blot S, Hoste E. Saline volume in transvesical intra-abdominal pressure measurement: enough is enough. *Intensive Care Med* [Internet]. 14 de março de 2006 [citado 15 de dezembro de 2018];32(3):455–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477411>
 26. De laet I, Hoste E, De Waele JJ. Transvesical intra-abdominal pressure measurement using minimal instillation volumes: how low can we go? *Intensive Care Med* [Internet]. 29 de abril de 2008 [citado 15 de dezembro de 2018];34(4):746–50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227998>
 27. Cheatham ML. Abdominal Compartment Syndrome: pathophysiology and definitions. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2 de março de 2009 [citado 15 de dezembro de 2018];17(1):10. Available at: <http://sjtrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-7241-17-10>
 28. Monteiro B, Pereira T, Fraga GP. SÍNDROME COMPARTIMENTAL ABDOMINAL [Internet]. Vol. 9. 2013 [citado 15 de dezembro de 2018]. Available at: <http://www.cirurgiaunisa.com.br/assets/proaci--síndrome-compartmental.pdf>
 29. CANOLA PA, PEROTTA JH, LASKOSKI LM, ESCOBAR A, MELO E SILVA CA, CANOLA JC, et al. Effect of passive pneumoperitoneum on oesophageal pressure, cardiovascular parameters and blood gas analysis in horses. *Equine Vet J* [Internet]. 1 de julho de 2011 [citado 15 de dezembro de 2018];43(4):446–50. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-3306.2010.00304.x>
 30. Munsterman AS, Hanson RR. Evaluation of gastric pressures as an indirect method for measurement of intraabdominal pressures in the horse. *J Vet Emerg Crit Care* [Internet]. 1 de fevereiro de 2011 [citado 15 de dezembro de 2018];21(1):29–35. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-4431.2010.00608.x>

31. Dechant JE, Nieto JE. Comparison of Techniques For Measurement of Intra-Abdominal Pressure In Horses. In: WSACS - the Abdominal Compartment Society, organizador. 14th American College of World Society of the Abdominal Compartment Syndrome; 2008 [citado 15 de dezembro de 2018]. Available at: <http://www.wsacs.org/>
32. Canola PA, Perotta JH, Dias DPM, Canola JC, Valadão CAA. Indirect measurement of abdominal pressure in horses. In: World Equine Veterinary Association, organizador. Proceedings of the 11th International Congress of the World Equine Veterinary Association; 2009 [citado 15 de dezembro de 2018]. p. 68–9. Available at: www.ivis.org
33. CANOLA PA, PEROTTA JH, LASKOSKI LM, ESCOBAR A, MELO E SILVA CA, CANOLA JC, et al. Effect of passive pneumoperitoneum on oesophageal pressure, cardiovascular parameters and blood gas analysis in horses. *Equine Vet J* [Internet]. 1 de julho de 2011 [citado 15 de dezembro de 2018];43(4):446–50. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-3306.2010.00304.x>
34. De Paula VB, Canola PA, Rivera GG, Filho DZ, Amaral GPD, Ferraz GC, et al. Intrabladder pressure as predictor of intraabdominal pressure in horses. *PLoS One*. 2019;14(10):1–18.
35. Shier D, Butler J, Lewis R. Urinary System. In: Hole's essentials of human anatomy & physiology [Internet]. 11^o ed 2012 [citado 15 de dezembro de 2018]. p. 467–84. Available at: [https://the-eye.eu/public/Books/Medical/texts/Hole%27s Essentials of Human Anatomy%2C Physiol. 10th ed. - D. Shier%2C et. al.%2C %28McGraw-Hill%2C 2009%29 WW.pdf](https://the-eye.eu/public/Books/Medical/texts/Hole%27s%20Essentials%20of%20Human%20Anatomy%2C%20Physiol.%2010th%20ed.%20-%20D.%20Shier%2C%20et%20al.%2C%20McGraw-Hill%2C%202009%29%20WW.pdf)
36. Pielou N. Urinary System. In: ARCHIVES, organizador. Anatomy and Physiology For First Aiders [Internet]. 2005 [citado 15 de dezembro de 2018]. p. 1–4. Available at: https://anatomy4fa.com/anatomy-physiology-for-first-aiders-anp/anp-urinary_system/
37. Hines M. Differential Diagnosis of Urinary Incontinence and Cauda Equina Syndrome. In: *Equine Neurology* [Internet]. Knoxville, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2015 [citado 15 de dezembro de 2018]. p. 139–40. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118993712.ch12>
38. Toribio RE. Essentials of Equine Renal and Urinary Tract Physiology. *Vet Clin North Am Equine Pract* [Internet]. dezembro de 2007 [citado 15 de dezembro de 2018];23(3):533–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061849>
39. Canola PA, Perotta JH, Penteadó DDM, Canola JC, Johnson PJ, Valadão CAA. Alternative Intrabladder Manometry Technique for the Indirect Measurement of Intra-abdominal Pressure in Horses. 2012 [citado 20 de fevereiro de 2019]; Available at: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/1846/WOS0003014649000>

- 11.pdf?sequence=1&isAllowed=y
40. Mair T, Divers T, Ducharme N. Manual de gastroenterologia equina. 2003^o ed. 2003. 652 p.
 41. Feitosa FLF. Semiologia Veterinária – A arte do diagnóstico. 3^a. ed. Roca, organizador. 2014. 1406 p.
 42. Canola JC, Valadão CAA, Portugal E dos S, Canola PA. AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DE EQUINOS PRÉ-MEDICADOS COM N-BUTILBROMETO DE HIOSCINA E SEDADOS COM ROMIFIDINA. *Ciência Anim Bras* [Internet]. 10 de dezembro de 2007 [citado 18 de setembro de 2021];8(4):833–9. Available at: <https://www.revistas.ufg.br/vet/article/view/2705>
 43. Linardi RL, Canola JC, Valadão CAA. Cardiovascular assessment in horses sedated with xylazine or amitraz. *Arq Bras Med Veterinária e Zootec* [Internet]. abril de 2008 [citado 18 de setembro de 2021];60(2):329–34. Available at: <http://www.scielo.br/j/abmvz/a/nV3DP7NBjn9Qxdqq6qHGVKS/?lang=en>
 44. Boon JA. *Veterinary echocardiography*. 2^a. ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2011. 610 p.
 45. Schwarzwald CC, Schober KE, Bonagura JD. *Methods and Reliability of Tissue Doppler Imaging for Assessment of Left Ventricular Radial Wall Motion in Horses*. 2009;
 46. Toni MC. *Ecodopplercardiografia em equinos submetidos à obstrução de cólon descendente*. 2014.
 47. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015;28(1):1-39.e14. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
 48. Munsterman AS, Gillen AM, Coleridge MOD, Hanson RR. Evaluation of the effects of medial saphenous venous pressures as an indirect method of measurement of intra-abdominal pressures in the horse. *J Vet Emerg Crit Care*. 2020;30(6):660–9.
 49. Bersani AL, Gomes JO, Braga ILS, Guimarães HP, Lopes RD. Síndrome compartimental abdominal. *Rev Bras Clínica Médica* [Internet]. 2009 [citado 15 de dezembro de 2018];7:313–21. Available at: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n5/a008.pdf>
 50. Madan A. Primary cavitory sarcoidosis: A case report, systematic review, and proposal of new diagnostic criteria. *Lung India*. 2018;35(1):41–6.

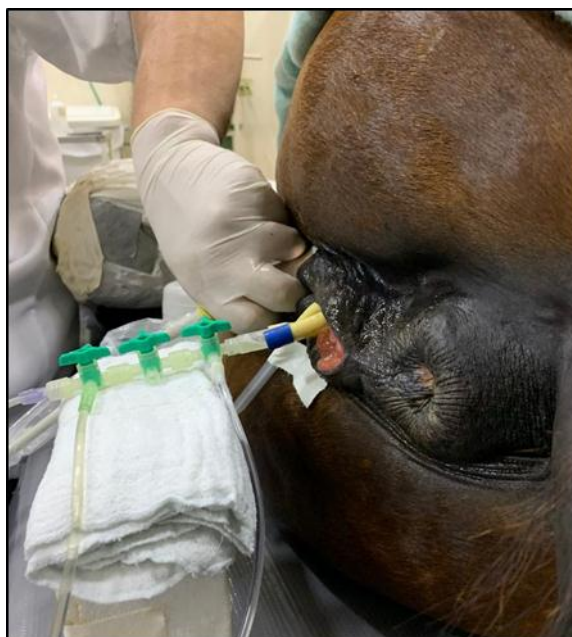


Figura1. Sistema constituído por três torneiras de três vias em série acoplado à extremidade proximal da sonda de Foley (fêmeas) ou sonda gástrica humana de Levine (machos), utilizado para esvaziamento e distensão vesical durante o processo de registro indireto da pressão intra-abdominal, por meio da pressão intravesical. Na primeira torneira (conectada diretamente à sonda) conectou-se um litro de solução fisiológica por meio de equipo de soro. Na segunda torneira, uma seringa para lavagem do sistema e na última, sistema de coluna de água preenchido com solução salina de NaCl 0,9%, utilizado para o registro da PIV.



Figura2. Identificação do ponto de calibração da coluna de água ao nível da sínfise púbica de cada animal [ou interseção do eixo longitudinal entre esqueleto axial (coluna lombar) e sínfise púbica com linha imaginária vertical que delimita as duas tuberosidades isquiáticas], o qual corresponde, aproximadamente, à linha axial média, no decúbito lateral, conforme descrição de DE PAULA et al. (2019). Imagem extraída do mesmo documento (Citação: de Paula VB, Canola PA, Rivera GG, Z. Filho D, Amaral GPD, Ferraz GC, et al. (2019) Intrablaadder pressure as predictor of intraabdominal pressure in horses. PLoS ONE 14(10): e0223705. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223705.](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223705))



Figura3. Avaliação ultrassonográfica vesical, transcutânea, com transdutor setorial multifrequencial posicionado em região perineal. A imagem ilustra variações no posicionamento do transdutor multifrequencial, na tentativa de obtenção de imagem ultrassonográfica da vesícula urinária durante registro indireto da pressão intra-abdominal, por meio da pressão intravesical, em fêmea da espécie equina.

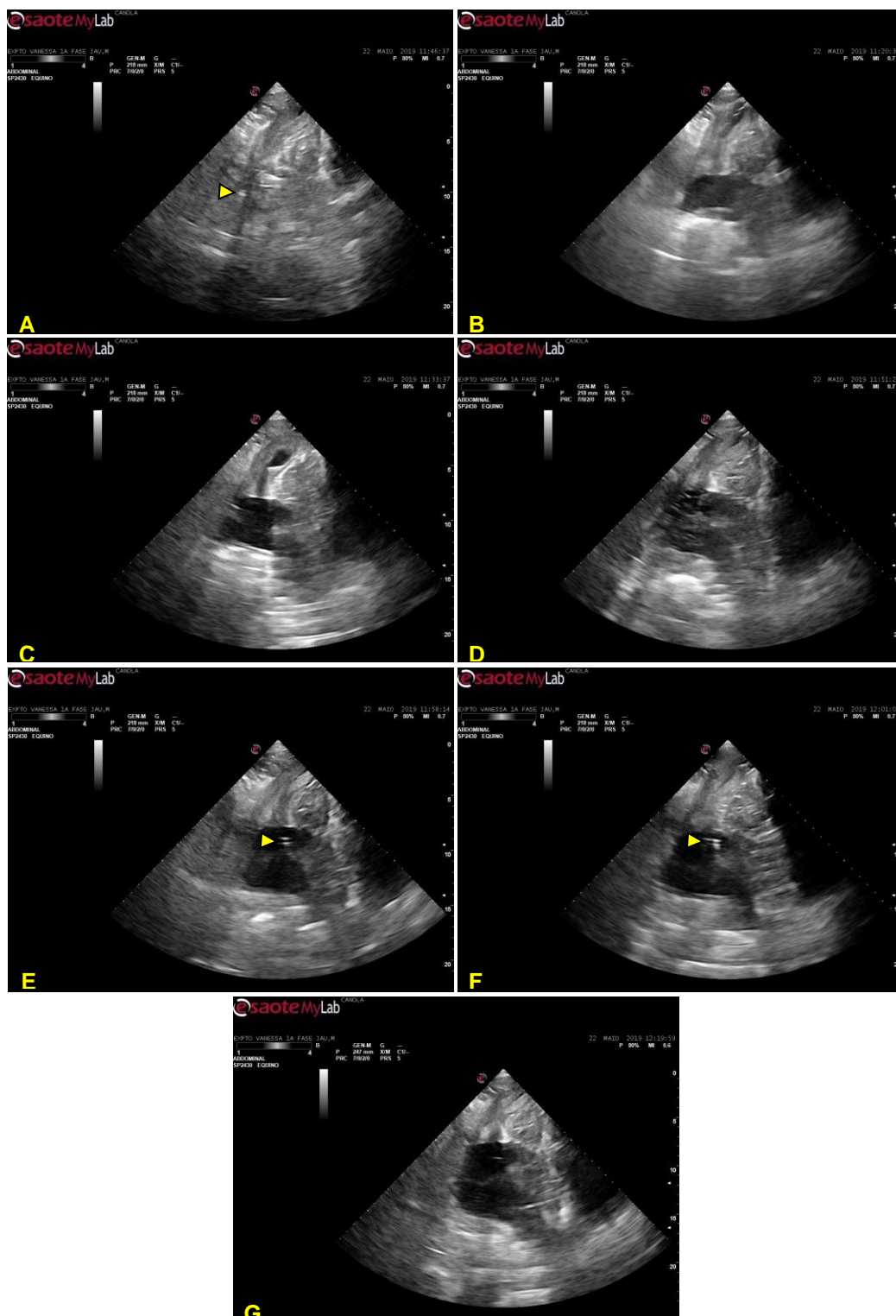


Figura 4 Avaliação ultrassonográfica vesical, transcutânea, com transdutor setorial multifrequencial posicionado em região parainguinal direita. Aspecto ultrassonográfico de segmento vesical após esvaziamento da vesícula urinária (A) e da vesícula urinária após distensão com 50 ml (B), 100 ml (C), 200 ml (D), 300 ml (E), 400 ml (F) e 500 ml (G) de solução fisiológica de NaCl a 0.9%. Cabeça de seta (A, E e F) representa a extremidade distal do cateter (Foley ou sonda gástrica de Levine) no lúmen vesical.



Figura 5 Sonda de Foley nº 24 fixada no flanco direito, com extremidade distal posicionada no lúmen da base do ceco, previamente fixado à pele por procedimento de tifloplexia. A sonda foi utilizada para distensão cecal com volumes de 5, 10 e 15 litros de solução fisiológica de NaCl 0,9%, afim de avaliar a eficácia da pressão intravesical (PIV) em monitorar as variações pressóricas intra-abdominais, frente à distensão visceral (cecal).

Tabela 1 – Média (\pm desvio padrão) das pressões intra-abdominal (PIA) e intravesical (PIV) de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo. As pressões foram aferidas no final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E.), simultâneas aos valores de PIV obtidos com a vesícula urinária preenchida com 50 ml 100 ml, 300 ml e 500 ml, respectivamente.

Animais	PIA								PIV							
	50 ml		100 ml		300 ml		500 ml		50 ml		100 ml		300 ml		500 ml	
	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.
1	14,64	13,68	14,75	13,72	14,6	13,28	14,42	13,20	13,46	13,09	13,90	13,53	14,38	14,01	11,77	11,77
2	4,41	3,46	4,78	3,68	6,25	5,08	5,88	4,41	5,96	5,59	6,03	5,41	7,36	6,84	6,58	5,88
3	11,07	10,15	11,33	10,19	11,62	10,22	11,70	10,26	9,09	6,88	8,57	7,28	8,97	8,46	10,30	9,71
4	9,56	8,97	9,42	8,83	9,75	9,05	8,09	7,25	6,33	5,55	6,47	5,88	5,30	4,89	4,45	4,23
5	12,17	11,66	12,17	11,73	11,99	11,47	12,58	11,59	11,36	10,92	12,03	11,03	12,06	11,07	12,21	12,21
6	9,82	9,16	8,16	7,54	8,09	7,47	7,98	7,36	9,34	8,97	7,39	6,29	6,61	7,47	9,23	8,13
7	13,52	13,42	13,52	13,42	13,52	13,42	13,52	13,42	11,77	11,03	12,50	11,77	12,50	11,77	12,50	12,50
8	18,40	17,29	18,40	17,29	18,40	17,29	18,40	17,29	13,24	13,24	16,06	15,34	16,92	16,18	16,18	16,18
$\bar{X} \pm DP$	11,7 \pm 4,1	11,0 \pm 4,1	11,6 \pm 4,2	10,8 \pm 4,2	11,7 \pm 3,8	10,9 \pm 3,8	11,6 \pm 4,1	10,6 \pm 4,2	9,9 \pm 3,0	9,4 \pm 3,1	10,4 \pm 3,7	9,6 \pm 3,8	10,8 \pm 3,9	10,1 \pm 3,8	10,4 \pm 3,7	10,1 \pm 3,9

Valores de pressões expressos em mmHg.

Tabela 2 – Viés (V), desvio padrão (DP) e intervalo de confiança (IC) entre as médias dos valores da pressão intravesical (PIV) e da pressão intra-abdominal (PIA) de oito equinos, obtidos pelo método de concordância de Bland-Altman. Os valores da PIA e PIV foram obtidos ao final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E), com os pacientes (n=8) mantidos em decúbito lateral esquerdo. A PIV foi registrada com a vesícula urinária preenchida com 50 ml, 100 ml, 300 ml e 500 ml de solução salina 0.9%.

Volume de Insuflação	Decúbito Lateral Esquerdo					
	F. I.			F. E.		
	V	DP	IC 95%	V	DP	IC 95%
50 ml	-1,3	2,1	-1,8 a -0,8	-1,6	2,0	-2,0 a -1,1
100 ml	-1,1	2,2	- 1,5 a -0,6	-1,2	1,5	-1,6 a -0,9
300 ml	-0,5	1,8	- 0,9 a -0,1	-0,8	1,7	-1,1 a -0,4
500 ml	0,5	2,3	- 1,1 a 0,0	-0,5	1,4	-0,8 a -0,2

Quadro 1 – Análise de regressão ordinária dos produtos mínimos (ROMP) da relação entre pressão intra-abdominal (PIA) e pressão intravesical (PIV) de oito equinos em decúbito lateral esquerdo, mensurados no final da inspiração (fi) e expiração (fe) durante procedimento anestésico geral inalatório, demonstrando relação entre as pressões intra-abdominal e intravesical para os volumes de distensão vesical de 50 ml (Pia-Piv50), 100 ml (Pia-Piv100), 300 ml (Pia-Piv300) e 500 ml (Pia-Piv500), coeficiente de correlação (r), coeficientes no modelo de regressão ordinário de produtos mínimos $E (A) = a + b (B)$, sendo 'a' interceptação da reta no eixo y e 'b' inclinação da reta, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), viés fixo (VF) e viés proporcional (VP).

Relação PIA-PIV	r	a	IC 95%	b	IC 95%	VF	VP
Pia-Piv50fi	0,8849	1,54	0,32 a 2,76	0,72	-0,31 a 1,74	não	não
Pia-Piv50fe	0,8679	1,01	-0,29 a 2,31	0,77	-0,33 a 1,86	não	não
Pia-Piv100fi	0,9417	0,04	-1,12 a 1,21	0,89	-0,09 a 1,87	não	não
Pia-Piv100fe	0,9309	-0,27	-1,50 a 0,96	0,91	-0,12 a 1,94	não	não
Pia-Piv300fi	0,8824	-1,20	-2,60 a 0,21	1,02	-0,16 a 2,20	não	não
Pia-Piv300fe	0,8897	-0,86	-2,23 a 0,52	1,00	-0,15 a 2,16	não	não
Pia-Piv500fi	0,9132	0,01	-1,26 a 1,28	0,90	-0,17 a 1,97	não	não
Pia-Piv500fe	0,9379	0,13	-1,08 a 1,34	0,94	-0,08 a 1,95	não	não

Tabela 3 – Média (\pm desvio padrão) das pressões intra-abdominal (PIA) e intravesical (PIV) de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo. As pressões foram aferidas no final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E.), simultâneas aos valores de PIV obtidos com a vesícula urinária preenchida com 50 ml (PIV 50ml), com o ceco preenchido com 5 litros (V.C. 5l), 10 litros (V.C. 10l) e 15 litros (V.C. 15l).

Animais	PIA						PIV 50 ml					
	V.C. 5 l		V.C. 10 l		V.C. 15 l		V.C. 5 l		V.C. 10 l		V.C. 15 l	
	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.
1	14,64	13,68	12,5	11,66	16,07	14,53	13,46	13,09	9,01	8,16	11,88	11,33
2	4,41	3,46	11,33	10,44	12,28	11,66	5,96	5,59	10,5	9,86	12,76	11,61
3	11,07	10,15	12,91	11,95	13,68	12,82	8,09	6,88	12,5	11,99	13,66	12,92
4	9,56	8,97	9,42	8,83	9,93	9,56	6,33	5,55	8,28	7,8	10,74	10,08
5	12,17	11,66	21,74	20,78	13,68	12,82	11,36	10,92	22,8	22,8	13,66	12,92
6	9,82	9,16	8,46	7,72	13,66	12,80	9,34	8,97	9,19	8,83	13,63	12,90
7	15,96	14,27	14,93	13,61	16,11	14,64	14,64	13,98	12,32	12,06	14,34	13,53
8	5,88	5,52	14,7	13,66	15,01	14,27	8,09	7,36	13,79	13,33	15,92	15,15
$\bar{X} \pm DP$	10,4 \pm 3,7	9,6 \pm 3,7	13,2 \pm 4,1	12,3 \pm 4,0	13,8 \pm 2,0	12,9 \pm 1,7	9,7 \pm 3,2	9,0 \pm 3,3	12,3 \pm 4,7	11,9 \pm 4,9	13,3 \pm 1,6	12,6 \pm 1,5

Valores de pressões expressos em mmHg.

Tabela 4 – Média (\pm desvio padrão) das pressões intra-abdominal (PIA) e intravesical (PIV) de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo. As pressões foram aferidas no final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E.), simultâneas aos valores de PIV obtidos com a vesícula urinária preenchida com 100 ml (PIV 100ml, com o ceco preenchido com 5 litros (V.C. 5l), 10 litros (V.C. 10l) e 15 litros (V.C. 15l).

Animais	PIA						PIV 100 ml					
	V.C. 5 l		V.C. 10 l		V.C. 15 l		V.C. 5 l		V.C. 10 l		V.C. 15 l	
	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.
1	14,75	13,72	12,8	11,77	14,78	13,15	13,9	13,53	9,89	8,97	11,22	10,26
2	4,78	3,68	11,93	10,95	15,48	14,64	6,06	5,41	10,89	10,19	16,18	14,05
3	11,33	10,19	13,68	12,84	14,21	13,44	8,57	7,28	12,25	11,77	13,65	12,61
4	9,42	8,83	9,56	8,9	10,26	9,64	6,47	5,88	9,16	8,46	10,22	9,53
5	12,17	11,73	14,21	13,15	14,21	13,44	12,03	11,03	12,67	11,46	13,65	12,61
6	8,16	7,54	10,3	9,56	14,23	13,46	7,39	6,29	9,56	8,83	13,62	12,65
7	16,26	14,71	16,29	14,86	16,18	15,12	15,04	14,38	13,72	12,69	14,6	13,45
8	7,36	6,51	14,21	13,15	16,15	15,56	8,09	7,36	12,67	11,46	16,15	14,86
$\bar{X} \pm DP$	10,5 \pm 3,7	9,6 \pm 3,7	12,9 \pm 2,2	11,9 \pm 2,0	14,4 \pm 1,9	13,6 \pm 1,8	9,7 \pm 3,5	8,9 \pm 3,6	11,4 \pm 1,7	10,5 \pm 1,6	13,7 \pm 2,1	12,5 \pm 1,8

Valores de pressões expressos em mmHg.

Tabela 5 – Média (\pm desvio padrão) das pressões intra-abdominal (PIA) e intravesical (PIV) de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo. As pressões foram aferidas no final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E.), simultâneas aos valores de PIV obtidos com a vesícula urinária preenchida com 300 ml (PIV 300ml), com o ceco preenchido com 5 litros (V.C. 5 ℓ), 10 litros (V.C. 10 ℓ) e 15 litros (V.C. 15 ℓ).

Animais	PIA						PIV 300 ml					
	V.C. 5 ℓ		V.C. 10 ℓ		V.C. 15 ℓ		V.C. 5 ℓ		V.C. 10 ℓ		V.C. 15 ℓ	
	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.
1	14,16	13,28	12,95	12,14	15,78	14,34	14,38	14,01	11,14	10,78	14,71	14,05
2	6,25	5,08	11,83	10,84	11,77	11,36	7,36	6,48	10,34	9,68	12,87	11,77
3	11,62	10,22	13,94	12,95	13,63	13,02	8,97	8,46	11,03	10,78	14,17	13,44
4	9,75	9,05	9,56	9,08	9,19	8,83	5,3	4,89	10,33	9,19	10,26	9,53
5	11,99	11,47	13,67	12,73	13,63	13,02	12,06	11,07	12,76	12,04	14,17	13,44
6	8,09	7,47	10,67	10,3	13,65	13,06	8,61	7,47	9,56	8,83	14,12	13,34
7	16,33	14,05	16,48	14,93	16,33	15,52	11,03	10,3	13,9	13,53	15,92	15,85
8	6,36	5,99	13,67	12,73	15,37	14,71	8,16	7,36	12,76	12,04	16,33	14,93
$\bar{X} \pm DP$	10,6 \pm 3,4	9,6 \pm 3,3	12,8 \pm 2,1	12,0 \pm 1,8	13,7 \pm 2,3	13,0 \pm 2,1	9,5 \pm 2,9	8,8 \pm 2,9	11,5 \pm 1,5	10,9 \pm 1,6	14,1 \pm 1,9	13,3 \pm 1,9

Valores de pressões expressos em mmHg.

Tabela 6 – Média (\pm desvio padrão) das pressões intra-abdominal (PIA) e intravesical (PIV) de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo. As pressões foram aferidas no final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E.), simultâneas aos valores de PIV obtidos com a vesícula urinária preenchida com 500 ml (PIV 500ml), com o ceco preenchido com 5 litros (V.C. 5l), 10 litros (V.C. 10l) e 15 litros (V.C. 15l).

Animais	PIA						PIV 500 ml					
	V.C. 5 l		V.C. 10 l		V.C. 15 l		V.C. 5 l		V.C. 10 l		V.C. 15 l	
	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.	F. I.	F. E.
1	14,64	13,2	12,5	12,95	16,07	14,67	11,77	11,77	12,28	11,7	15,01	14,38
2	4,41	4,41	11,33	11,6	12,28	12,58	6,58	5,88	10,18	9,51	14,97	13,5
3	11,07	10,26	12,91	13,2	13,68	13,99	10,3	9,71	11,77	11,03	16,27	15,29
4	9,56	7,25	9,42	9,56	9,93	9,71	4,45	4,23	11,75	10,48	10,59	9,89
5	12,17	11,59	21,74	13,36	13,68	13,99	12,21	12,21	13,65	12,94	16,29	15,29
6	9,82	7,36	8,46	9,53	13,65	13,87	9,23	8,13	9,56	9,56	16,32	15,32
7	15,96	15,3	14,93	16,62	16,11	15,56	6,99	6,99	15,08	14,31	17,65	17,65
8	5,88	6,99	14,7	13,36	15,01	16,7	8,09	7,36	13,65	12,94	20,63	18,32
$\bar{X} \pm DP$	$10,4 \pm 3,7$	$9,5 \pm 3,7$	$13,2 \pm 4,1$	$12,5 \pm 2,3$	$13,8 \pm 2,0$	$13,9 \pm 2,1$	$8,7 \pm 2,7$	$8,3 \pm 2,8$	$12,2 \pm 1,8$	$11,6 \pm 1,7$	$16,0 \pm 2,8$	$15,0 \pm 2,6$

Valores de pressões expressos em mmHg.

Tabela 7 – Viés (V), desvio padrão (DP) e intervalo de confiança (IC) entre as médias dos valores da pressão intravesical (PIV) e da pressão intra-abdominal (PIA) de oito equinos, obtidos pelo método de concordância de Bland-Altman. Os valores da PIA e PIV foram obtidos ao final da inspiração (F.I.) e final da expiração (F.E), com os pacientes (n=8) mantidos em decúbito lateral esquerdo e com o ceco insuflado com 5 litros, 10 litros e 15 litros. A PIV foi registrada com a vesícula urinária preenchida com 50 ml, 100 ml, 300 ml e 500 ml de solução salina 0.9%.

Volume de Insuflação	Decúbito Lateral Esquerdo					
	F. I.			F. E.		
	V	DP	IC 95%	V	DP	IC 95%
50 ml	-0,5	1,6	-1,1 a 0,2	-0,7	1,7	-1,4 a 0,0
100 ml	-1,1	1,2	-1,6 a -0,6	-1,0	1,2	-1,6 a -0,5
300 ml	-0,5	1,5	-1,1 a 0,1	-0,7	1,8	-1,4 a 0,1
500 ml	-0,4	2,2	-1,3 a 0,5	-0,7	2,7	-1,8 a 0,4

Valores de pressões expressos em mmHg.

Quadro 2 – Análise de regressão ordinária dos produtos mínimos (ROMP) da relação entre pressão intra-abdominal (PIA) e pressão intravesical (PIV) de oito equinos em decúbito lateral esquerdo, com insuflação cecal de 5, 10 e 15 litros, mensurados no final da inspiração (fi) e expiração (fe) durante procedimento anestésico geral inalatório, demonstrando relação entre as pressões intra-abdominal e intravesical para os volumes de distensão vesical de 50 ml (Pia-Piv50), 100 ml (Pia-Piv100), 300 ml (Pia-Piv300) e 500 ml (Pia-Piv500), coeficiente de correlação (r), coeficientes no modelo de regressão ordinário de produtos mínimos $E(A) = a + b(B)$, sendo 'a' interceptação da reta no eixo y e 'b' inclinação da reta, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), viés fixo (VF) e viés proporcional (VP).

Relação PIA-PIV	r	a	IC 95%	b	IC 95%	VF	VP
Pia-Piv50fi	0,8956	-0,51	-1,07 a -0,06	0,98	0,42 a 1,55	sim	não
Pia-Piv50fe	0,8997	-1,13	-1,69 a -0,56	1,06	0,5 a 1,62	sim	não
Pia-Piv100fi	0,9186	-0,32	-0,8 a 0,17	0,94	0,46 a 1,43	não	não
Pia-Piv100fe	0,9212	-0,20	-0,66 a 0,27	0,93	0,46 a 1,39	não	não
Pia-Piv300fi	0,7994	-0,04	-0,62 a 0,55	0,95	0,37 a 1,53	não	não
Pia-Piv300fe	0,8672	-0,67	-1,20 a -0,14	1,01	0,48 a 1,54	sim	não
Pia-Piv500fi	0,5959	-0,80	-1,59 a -0,02	1,05	0,26 a 1,84	sim	não
Pia-Piv500fe	0,8011	-1,78	-2,44 a -1,12	1,12	0,46 a 1,77	sim	não

Tabela 8 – Avaliação ecocardiográfica da função ventricular esquerda de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo, contendo os índices Débito cardíaco (DC), Fração de Encurtamento (FS) e Fração de Ejeção (FE) com seus valores medianos (med.), mínimos (min.) e máximos (max.) após serem submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk.

Ceco	Função Ventricular Esquerda								
	DC			FS			FE		
	mín.	med.	max.	mín.	med.	max.	mín.	med.	max.
Vazio	10,9	12,8	21,1	41,5	63,0	75,0	70,0	91,0	97,0
5 L	7,3	12,1	14,5	12,0	50,0	67,0	25,0	80,0	93,0
10 L	8,1	13,3	15,9	32,0	38,5	56,0	61,0	68,0	85,0
15 L	5,7	10,1	19,4	22,0	44,0	66,0	44,0	74,0	93,0

Tabela 9- Avaliação ecocardiográfica com doppler tecidual de oito equinos mantidos em decúbito lateral esquerdo, contendo os índices velocidade de contração isovolumétrica (S'); velocidade de relaxamento inicial (E'); velocidade de relaxamento final (A'); tempo de duração de contração isovolumétrica (IVCT); tempo de duração de relaxamento isovolumétrico (IVRT), tempo de contração ou ejeção (TE) e índice de desempenho do miocárdio (IPM), com seus valores medianos (med.), mínimos (min.) e máximos (máx.).

Ceco	Doppler Tecidual																							
	IVCT			IPM			A'			E'A'			E'			S'			CT			IVRT		
	mín.	med.	max.	mín.	med.	max.	mín.	med.	max.	mín.	med.	max.	mín.	med.	max.	mín.	med.	max.	mín.	med.	max.	mín.	med.	max.
Vazio	80,0	120,0	232,0	0,28	0,37	0,62	-0,33	-0,20	-0,15	-0,02	2,58	4,88	-0,07	-0,05	-0,04	0,01	0,07	0,09	464,0	517,0	568,0	80,0	104,0	184,0
5 L	48,0	112,0	200,0	0,27	0,34	0,49	-0,26	-0,16	-0,11	-2,45	2,69	7,46	-0,27	-0,05	-0,04	0,05	0,06	0,75	456,0	592,0	872,0	68,0	104,0	184,0
10 L	64,0	112,0	168,0	0,22	0,34	0,51	-0,26	-0,15	-0,13	-2,82	2,36	6,18	-0,17	-0,06	-0,02	0,05	0,05	0,71	440,0	536,0	1044,0	72,0	88,0	160,0
15 L	48,0	104,0	184,0	0,24	0,33	0,50	-0,25	-0,15	-0,12	-14,00	1,65	3,83	-0,15	-0,05	-0,03	0,04	0,06	0,64	480,0	608,0	1048,0	56,0	96,0	160,0

S': velocidade durante ejeção em cm/s; E': velocidade durante a diástole inicial em cm/s; A': velocidade durante a diástole final em cm/s; IVCT: tempo de duração da contração isovolumétrica em ms; IVRT: tempo de duração do relaxamento isovolumétrico em ms; CT: tempo de ejeção em ms; IPM índice de desempenho do miocárdio.

ANEXO I – Plos One - Instructions to Authors




Escritor: [Public Library of Science](#)

Disciplina: [Interdisciplinaridade](#)

Número do OCLC: 228234657

ISSN: 1932-6203

LCCN: 2006214532

Editor: [Joerg Heber](#)

Fator de impacto; (2018-2019): 2.776

Submission Guidelines

Related information for authors

[PLOS Writing Center](#)

[Submission system](#)

[Journal scope and publication criteria](#)

[Getting started guide](#)

[Guidelines for revisions](#)

[Publication fees](#)

[APC Support](#)

[Style and Format](#)

File format	Manuscript files can be in the following formats: DOC, DOCX, or RTF. Microsoft Word documents should not be locked or protected. LaTeX manuscripts must be submitted as PDFs. Read the LaTeX guidelines.
Length	Manuscripts can be any length. There are no restrictions on word count, number of figures, or amount of supporting information. We encourage you to present and discuss your findings concisely.
Font	Use a standard font size and any standard font, except for the font named “Symbol”. To add symbols to the manuscript, use the Insert → Symbol function in your word processor or paste in the appropriate Unicode character.

Headings	Limit manuscript sections and sub-sections to 3 heading levels. Make sure heading levels are clearly indicated in the manuscript text.
Layout and spacing	Manuscript text should be double-spaced. Do not format text in multiple columns.
Page and line numbers	Include page numbers and line numbers in the manuscript file. Use continuous line numbers (do not restart the numbering on each page).
Footnotes	Footnotes are not permitted. If your manuscript contains footnotes, move the information into the main text or the reference list, depending on the content.
Language	Manuscripts must be submitted in English. You may submit translations of the manuscript or abstract as supporting information. <u>Read the supporting information guidelines.</u>
Abbreviations	Define abbreviations upon first appearance in the text. Do not use non-standard abbreviations unless they appear at least three times in the text. Keep abbreviations to a minimum.
Reference style	PLOS uses “Vancouver” style, as outlined in the <u>ICMJE sample references</u> . <u>See reference formatting examples and additional instructions below.</u>
Equations	We recommend using MathType for display and inline equations, as it will provide the most reliable outcome. If this is not possible, Equation Editor or Microsoft's Insert→Equation function is acceptable. Avoid using MathType, Equation Editor, or the Insert→Equation function to insert single variables (e.g., “ $a^2 + b^2 = c^2$ ”), Greek or other symbols (e.g., β , Δ , or ' [prime]), or mathematical operators (e.g., \times , \geq , or \pm) in running text. Wherever possible, insert single symbols as normal text with the correct Unicode (hex) values. Do not use MathType, Equation Editor, or the Insert→Equation function for only a portion of an equation. Rather, ensure that the entire equation is included. Equations should not contain a mix of different equation tools. Avoid “hybrid” inline or display equations, in which part is text and part is MathType, or part is MathType and part is Equation Editor.

Nomenclature	Use correct and established nomenclature wherever possible.
<i>Units of measurement</i>	Use SI units. If you do not use these exclusively, provide the SI value in parentheses after each value. <u>Read more about SI units.</u>
<i>Drugs</i>	Provide the Recommended International Non-Proprietary Name (rINN). Write in italics (e.g., <i>Homo sapiens</i>). Write out in full the genus and species, both in the title of the manuscript and at the first mention of an organism in a paper. After first mention, the first letter of the genus name followed by the full species name may be used (e.g., <i>H. sapiens</i>).
<i>Species names</i>	Write in italics. Use the recommended name by consulting the appropriate genetic nomenclature database (e.g., <u>HGNC</u> for human genes; we strongly recommend using <u>this tool</u> to check against previously approved names). It is sometimes advisable to indicate the synonyms for the gene the first time it appears in the text. Gene prefixes such as those used for oncogenes or cellular localization should be shown in roman typeface (e.g., v-fes, c-MYC).
<i>Genes, mutations, genotypes, and alleles</i>	The systematic allergen nomenclature of the World Health Organization/International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature Sub-committee should be used for manuscripts that include the description or use of allergenic proteins. For manuscripts describing new allergens, the systematic name of the allergen should be approved by the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee prior to manuscript publication. Examples of the systematic allergen nomenclature can be found at the <u>WHO/IUIS Allergen Nomenclature site</u> .
<i>Allergens</i>	

Copyediting manuscripts

Prior to submission, authors who believe their manuscripts would benefit from professional editing are encouraged to use language-editing and copyediting services. Obtaining this service is the responsibility of the author, and should be done before initial submission. These services can be found on the web using search terms like “scientific editing service” or “manuscript editing service.”

Submissions are not copyedited before publication.

Submissions that do not meet the PLOS ONE publication criterion for language standards may be rejected.

Manuscript Organization

Manuscripts should be organized as follows. Instructions for each element appear below the list.

Beginning section	<i>The following elements are required, in order:</i> Title page: List title, authors, and affiliations as first page of the manuscript Abstract Introduction
Middle section	<i>The following elements can be renamed as needed and presented in any order:</i> Materials and Methods Results Discussion Conclusions (optional)
Ending section	<i>The following elements are required, in order:</i> Acknowledgments References Supporting information captions (if applicable)
Other elements	Figure captions are inserted immediately after the first paragraph in which the figure is cited. Figure files are uploaded separately. Tables are inserted immediately after the first paragraph in which they are cited. Supporting information files are uploaded separately.



Refer to our downloadable sample files to ensure that your submission meets our formatting requirements:

[Download sample title, author list, and affiliations page \(PDF\)](#)

[Download sample manuscript body \(PDF\)](#)

Viewing Figures and Supporting Information in the compiled submission PDF
The compiled submission PDF includes low-resolution preview images of the figures after the reference list. The function of these previews is to allow you to download the entire submission as quickly as possible. Click the link at the top of each preview page to download a high-resolution version of each figure. Links to download Supporting Information files are also available after the reference list.

Parts of a Submission

Title

Include a full title and a short title for the manuscript.

Title	Length	Guidelines	Examples
Full title	250 characters	Specific, descriptive, concise, and comprehensible to readers outside the field	Impact of cigarette smoke exposure on innate immunity: A <i>Caenorhabditis elegans</i> model Solar drinking water disinfection (SODIS) to reduce childhood diarrhoea in rural Bolivia: A cluster-randomized, controlled trial

Short title	100 characters	State the topic of the study	Cigarette smoke exposure and innate immunity SODIS and childhood diarrhoea
-------------	----------------	------------------------------	---

Titles should be written in sentence case (only the first word of the text, proper nouns, and genus names are capitalized). Avoid specialist abbreviations if possible. For clinical trials, systematic reviews, or meta-analyses, the subtitle should include the study design.

Author list

Authorship requirements

All authors must meet the criteria for authorship as outlined in the [authorship policy](#). Those who contributed to the work but do not meet the criteria for authorship can be mentioned in the Acknowledgments. [Read more about Acknowledgments.](#)

The corresponding author must provide an ORCID iD at the time of submission by entering it in the user profile in the submission system. [Read more about ORCID.](#)

Author names and affiliations

Enter author names on the title page of the manuscript and in the online submission system.

On the title page, write author names in the following order:

First name (or initials, if used)

Middle name (or initials, if used)

Last name (surname, family name)

Each author on the list must have an affiliation. The affiliation includes department, university, or organizational affiliation and its location, including city, state/province (if applicable), and country. Authors have the option to include a current address in addition to the address of their affiliation at the time of the study. The current address should be listed in the byline and clearly labeled “current address.” At a minimum, the address must include the author’s current institution, city, and country.

If an author has multiple affiliations, enter all affiliations on the title page only. In the submission system, enter only the preferred or primary affiliation. Author affiliations will be listed in the typeset PDF article in the same order that authors are listed in the submission. Author names will be published exactly as they appear in the manuscript file. Please double-check the information carefully to make sure it is correct.

Corresponding author

The submitting author is automatically designated as the corresponding author in the submission system. The corresponding author is the primary contact for the journal office and the only author able to view or change the manuscript while it is under editorial consideration.

The corresponding author role may be transferred to another coauthor. However, note that transferring the corresponding author role also transfers access to the manuscript. (To designate a new corresponding author while the manuscript is still under consideration, watch the video tutorial below.)

Only one corresponding author can be designated in the submission system, but this does not restrict the number of corresponding authors that may be listed on the article in the event of publication. Whoever is designated as a corresponding author on the title page of the manuscript file will be listed as such upon publication. Include an email address for each corresponding author listed on the title page of the manuscript.

How to select a new corresponding author in Editorial Manager

Consortia and group authorship

If a manuscript is submitted on behalf of a consortium or group, include its name in the manuscript byline. Do not add it to the author list in the submission system. You may include the full list of members in the Acknowledgments or in a supporting information file. PubMed only indexes individual consortium or group author members listed in the article byline. If included, these individuals must qualify for authorship according to our [criteria](#).

[Read the group authorship policy.](#)

Author contributions

Provide at minimum one contribution for each author in the submission system. Use the CRediT taxonomy to describe each contribution. [Read the policy and the full list of roles.](#)

Contributions will be published with the final article, and they should accurately reflect contributions to the work. The submitting author is responsible for completing this information at submission, and we expect that all authors will have reviewed, discussed, and agreed to their individual contributions ahead of this time.

PLOS ONE will contact all authors by email at submission to ensure that they are aware of the submission.

Cover letter

Upload a cover letter as a separate file in the online system. The length limit is 1 page.

The cover letter should include the following information:

Summarize the study's contribution to the scientific literature

Relate the study to previously published work

Specify the type of article (for example, research article, systematic review, meta-analysis, clinical trial)

Describe any prior interactions with PLOS regarding the submitted manuscript

Suggest appropriate Academic Editors to handle your manuscript ([see the full list of Academic Editors](#))

List any opposed reviewers

IMPORTANT: Do not include requests to reduce or waive publication fees in the cover letter. This information will be entered separately in the online submission system.

[Read about publication fee assistance.](#)

Title page

The title, authors, and affiliations should all be included on a title page as the first page of the manuscript file.



[Download our sample title, author list, and affiliations page \(PDF\)](#)

Abstract

The Abstract comes after the title page in the manuscript file. The abstract text is also entered in a separate field in the submission system.

The Abstract should:

Describe the main objective(s) of the study

Explain how the study was done, including any model organisms used, without methodological detail

Summarize the most important results and their significance

Not exceed 300 words

Abstracts should not include:

Citations

Abbreviations, if possible

Introduction

The introduction should:

Provide background that puts the manuscript into context and allows readers outside the field to understand the purpose and significance of the study

Define the problem addressed and why it is important

Include a brief review of the key literature

Note any relevant controversies or disagreements in the field

Conclude with a brief statement of the overall aim of the work and a comment about whether that aim was achieved

Materials and Methods

The Materials and Methods section should provide enough detail to allow suitably skilled investigators to fully replicate your study. Specific information and/or protocols for new methods should be included in detail. If materials, methods, and protocols are well established, authors may cite articles where those protocols are described in detail, but the submission should include sufficient information to be understood independent of these references.

Supporting reproducibility with protocols

To enhance the reproducibility of your results, we recommend and encourage you to make your protocols public. There are several options:

Protocols associated with Research Articles

Protocol documents may be uploaded as Supporting Information or linked from the Methods section of the article. For laboratory protocols, we recommend protocols.io.

Include the DOI link in the Methods section of your manuscript using the following format: [http://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.\[PROTOCOL DOI\]](http://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.[PROTOCOL DOI]). This allows editors and reviewers to consult the detailed step-by-step protocol when evaluating your manuscript. You can choose to keep the protocol private on the protocols.io platform until your article is published—at which time it will be published automatically.

Protocols published in their own right

PLOS ONE offers two options for publishing stand-alone protocol articles: Lab Protocols that describe reusable methodologies and Study Protocols that describe detailed plans and proposals for research projects. Specific guidelines apply to the submission of [Lab Protocol](#) and [Study Protocol](#) manuscripts. Read the detailed instructions for submitting [Lab Protocols](#) and [Study Protocols](#).

Results, Discussion, Conclusions

These sections may all be separate, or may be combined to create a mixed Results/Discussion section (commonly labeled “Results and Discussion”) or a mixed Discussion/Conclusions section (commonly labeled “Discussion”). These sections may be further divided into subsections, each with a concise subheading, as appropriate. These sections have no word limit, but the language should be clear and concise.

Together, these sections should describe the results of the experiments, the interpretation of these results, and the conclusions that can be drawn.

Authors should explain how the results relate to the hypothesis presented as the basis of the study and provide a succinct explanation of the implications of the findings, particularly in relation to previous related studies and potential future directions for research.

PLOS ONE editorial decisions do not rely on perceived significance or impact, so authors should avoid overstating their conclusions. See the *PLOS ONE* [Criteria for Publication](#) for more information.

Acknowledgments

Those who contributed to the work but do not meet our authorship criteria should be listed in the Acknowledgments with a description of the contribution.

Authors are responsible for ensuring that anyone named in the Acknowledgments agrees to be named.

PLOS journals publicly acknowledge the indispensable efforts of our editors and reviewers on an annual basis. To ensure equitable recognition and avoid any appearance of partiality, do not include editors or peer reviewers—named or unnamed—in the Acknowledgments.

Do not include funding sources in the Acknowledgments or anywhere else in the manuscript file. Funding information should only be entered in the financial disclosure section of the submission system.

References

Any and all available works can be cited in the reference list. Acceptable sources include:

Published or accepted manuscripts

Manuscripts on preprint servers, providing the manuscript has a citable DOI or arXiv URL.

Do not cite the following sources in the reference list:

Unavailable and unpublished work, including manuscripts that have been submitted but not yet accepted (e.g., “unpublished work,” “data not shown”). Instead, include those data as supplementary material or deposit the data in a publicly available database.

Personal communications (these should be supported by a letter from the relevant authors but not included in the reference list)

Submitted research should not rely upon retracted research. You should avoid citing retracted articles unless you need to discuss retracted work to provide historical context for your submitted research. If it is necessary to discuss retracted work, state the article’s retracted status in your article’s text and reference list.

Ensure that your reference list includes full and current bibliography details for every cited work at the time of your article’s submission (and publication, if accepted). If cited work is corrected, retracted, or marked with an expression of concern before your article is published, and if you feel it is appropriate to cite the work even in light of the post-publication notice, include in your manuscript citations and full references for both the affected article and the post-publication notice. Email the journal office if you have questions.

References are listed at the end of the manuscript and numbered in the order that they appear in the text. In the text, cite the reference number in square brackets (e.g., “We used the techniques developed by our colleagues [19] to analyze the data”). PLOS uses the numbered citation (citation-sequence) method and first six authors, et al.

Do not include citations in abstracts.

Make sure the parts of the manuscript are in the correct order *before* ordering the citations.

Formatting references

Because all references will be linked electronically as much as possible to the papers they cite, proper formatting of references is crucial.

PLOS uses the reference style outlined by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), also referred to as the “Vancouver” style. Example formats are listed below. Additional examples are in the [ICMJE sample references](#).

A reference management tool, EndNote, offers a current style file that can assist you with the formatting of your references. If you have problems with any reference management program, please contact the source company's technical support.

Journal name abbreviations should be those found in the National Center for Biotechnology Information (NCBI) databases.

Source	Format
Published articles	<p>Hou WR, Hou YL, Wu GF, Song Y, Su XL, Sun B, et al. cDNA, genomic sequence cloning and overexpression of ribosomal protein gene L9 (rpL9) of the giant panda (<i>Ailuropoda melanoleuca</i>). <i>Genet Mol Res</i>. 2011;10: 1576-1588.</p> <p>Devaraju P, Gulati R, Antony PT, Mithun CB, Negi VS. Susceptibility to SLE in South Indian Tamils may be influenced by genetic selection pressure on TLR2 and TLR9 genes. <i>Mol Immunol</i>. 2014 Nov 22. pii: S0161-5890(14)00313-7. doi: 10.1016/j.molimm.2014.11.005.</p> <p>Note: A DOI number for the full-text article is acceptable as an alternative to or in addition to traditional volume and page numbers. When providing a DOI, adhere to the format in the example above with both the label and full DOI included at the end of the reference (doi: 10.1016/j.molimm.2014.11.005). Do not provide a shortened DOI or the URL.</p>
Accepted, unpublished articles	Same as published articles, but substitute "Forthcoming" for page numbers or DOI.
Online articles	Huynen MMTE, Martens P, Hilderlink HBM. The health impacts of globalisation: a conceptual framework. <i>Global Health</i> . 2005;1: 14. Available from: http://www.globalizationandhealth.com/content/1/1/14
Books	Bates B. <i>Bargaining for life: A social history of tuberculosis</i> . 1st ed. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1992.
Book chapters	Hansen B. New York City epidemics and history for the public. In: Harden VA, Risse GB, editors. <i>AIDS and the historian</i> . Bethesda: National Institutes of Health; 1991. pp. 21-28.
Deposited articles (preprints, e-prints, or arXiv)	<p>Krick T, Shub DA, Verstraete N, Ferreira DU, Alonso LG, Shub M, et al. Amino acid metabolism conflicts with protein diversity. arXiv:1403.3301v1 [Preprint]. 2014 [cited 2014 March 17]. Available from: https://128.84.21.199/abs/1403.3301v1</p> <p>Kording KP, Mense B. Ten simple rules for structuring papers. <i>BioRxiv</i> [Preprint]. 2016 bioRxiv 088278 [posted 2016 Nov 28; revised 2016 Dec 14; revised 2016 Dec 15; cited 2017 Feb 9]: [12 p.]. Available from: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/088278v5 doi: 10.1101/088278</p>

Source	Format
Published media (print or online newspapers and magazine articles)	Fountain H. For Already Vulnerable Penguins, Study Finds Climate Change Is Another Danger. The New York Times. 2014 Jan 29 [Cited 2014 March 17]. Available from: http://www.nytimes.com/2014/01/30/science/earth/climate-change-taking-toll-on-penguins-study-finds.html
New media (blogs, websites, or other written works)	Allen L. Announcing PLOS Blogs. 2010 Sep 1 [cited 17 March 2014]. In: PLOS Blogs [Internet]. San Francisco: PLOS 2006 - . [about 2 screens]. Available from: http://blogs.plos.org/plos/2010/09/announcing-plos-blogs/ .
Masters' or doctoral dissertations	Wells A. Exploring the development of the independent, electronic, or scholarly journal. M.Sc. Thesis, The University of Sheffield. 1999. Available from: http://cumincad.scix.net/cgi-bin/works/Show?2e09
Databases and repositories (Figshare, arXiv)	Roberts SB. QPX Genome Browser Feature Tracks; 2013 [cited 2013 Oct 5]. Database: figshare [Internet]. Available from: http://figshare.com/articles/QPX_Genome_Browser_Feature_Tracks/701214
Multimedia (videos, movies, or TV shows)	Hitchcock A, producer and director. Rear Window [Film]; 1954. Los Angeles: MGM.

Supporting information

Authors can submit essential supporting files and multimedia files along with their manuscripts. All supporting information will be subject to peer review. All file types can be submitted, but files must be smaller than 20 MB in size.

Authors may use almost any description as the item name for a supporting information file as long as it contains an "S" and number. For example, "S1 Appendix" and "S2 Appendix," "S1 Table" and "S2 Table," and so forth.

Supporting information files are published exactly as provided, and are not copyedited.

Supporting information captions

List supporting information captions at the end of the manuscript file. Do not submit captions in a separate file.

The file number and name are required in a caption, and we highly recommend including a one-line title as well. You may also include a legend in your caption, but it is not required.

Example caption

S1 Text. Title is strongly recommended. Legend is optional.

In-text citations

We recommend that you cite supporting information in the manuscript text, but this is not a requirement. If you cite supporting information in the text, citations do not need to be in numerical order.

Read the [supporting information guidelines](#) for more details about submitting supporting information and multimedia files.

Figures and tables

Figures

Do not include figures in the main manuscript file. Each figure must be prepared and submitted as an individual file.

Cite figures in ascending numeric order at first appearance in the manuscript file.

[Read the guidelines for figures and requirements for reporting blot and gel results.](#)

Figure captions

Figure captions must be inserted in the text of the manuscript, immediately following the paragraph in which the figure is first cited (read order). Do not include captions as part of the figure files themselves or submit them in a separate document.

At a minimum, include the following in your figure captions:

A figure label with Arabic numerals, and “Figure” abbreviated to “Fig” (e.g. Fig 1, Fig 2, Fig 3, etc). Match the label of your figure with the name of the file uploaded at submission (e.g. a figure citation of “Fig 1” must refer to a figure file named “Fig1.tif”).

A concise, descriptive title

The caption may also include a legend as needed.

[Read more about figure captions.](#)

Tables

Cite tables in ascending numeric order upon first appearance in the manuscript file.

Place each table in your manuscript file directly after the paragraph in which it is first cited (read order). Do not submit your tables in separate files.

Tables require a label (e.g., “Table 1”) and brief descriptive title to be placed above the table. Place legends, footnotes, and other text below the table.

[Read the guidelines for tables.](#)

Statistical reporting

Manuscripts submitted to *PLOS ONE* are expected to report statistical methods in sufficient detail for others to replicate the analysis performed. Ensure that results are rigorously reported in accordance with community standards and that statistical methods employed are appropriate for the study design.

Consult the following resources for additional guidance:

[SAMPL guidelines](#), for general guidance on statistical reporting

[PLOS ONE guidelines](#), for clinical trials requirements

[PLOS ONE guidelines](#), for systematic review and meta-analysis requirements

[EQUATOR](#), for specific reporting guidelines for a range of other study types

Reporting of statistical methods

In the methods, include a section on statistical analysis that reports a detailed description of the statistical methods. In this section:

List the name and version of any software package used, alongside any relevant references

Describe technical details or procedures required to reproduce the analysis

Provide the repository identifier for any code used in the analysis (See our [code-sharing policy](#).)

Statistical reporting guidelines:

Identify research design and independent variables as being between- or within-subjects

For pre-processed data:

Describe any analysis carried out to confirm the data meets the assumptions of the analysis performed (e.g. linearity, co-linearity, normality of the distribution).

If data were transformed include this information, with a reason for doing so and a description of the transformation performed

Provide details of how outliers were treated and your analysis, both with the full dataset and with the outliers removed

If relevant, describe how missing/excluded data were handled

Define the threshold for significance (α)

If appropriate, provide sample sizes, along with a description of how they were determined.

If a sample size calculation was performed, specify the inputs for power, effect size and α . Where relevant, report the number of independent replications for each experiment.

For analyses of variance (ANOVAs), detail any post hoc tests that were performed

Include details of any corrections applied to account for multiple comparisons. If corrections were not applied, include a justification for not doing so

Describe all options for statistical procedures. For example, if t-tests were performed, state whether these were one- or two-tailed. Include details of the type of t-test conducted (e.g. one sample, within-/between-subjects).

For step-wise multiple regression analyses:

Report the alpha level used

Discuss whether the variables were assessed for collinearity and interaction

Describe the variable selection process by which the final model was developed (e.g., forward-stepwise; best subset). See SAMPL guidelines.

For Bayesian analysis explain the choice of prior trial probabilities and how they were selected. Markov chain Monte Carlo settings should be reported.

Reporting of statistical results

Results must be rigorously and appropriately reported, in keeping with community standards.

Units of measurement. Clearly define measurement units in all tables and figures.

Properties of distribution. It should be clear from the text which measures of variance (standard deviation, standard error of the mean, confidence intervals) and central tendency (mean, median) are being presented.

Regression analyses. Include the full results of any regression analysis performed as a supplementary file. Include all estimated regression coefficients, their standard error, p-values, and confidence intervals, as well as the measures of goodness of fit.

Reporting parameters. Test statistics (F/t/r) and associated degrees of freedom should be provided. Effect sizes and confidence intervals should be reported where appropriate. If percentages are provided, the numerator and denominator should also be given.

P-values. Report exact p-values for all values greater than or equal to 0.001. P-values less than 0.001 may be expressed as $p < 0.001$, or as exponentials in studies of genetic associations.

Displaying data in plots. Format plots so that they accurately depict the sample distribution. 3D effects in plots can bias and hinder interpretation of values, so avoid them in cases where regular plots are sufficient to display the data.

Open data. As explained in PLOS's Data Policy, be sure to make individual data points, underlying graphs and summary statistics available at the time of publication. Data can be deposited in a repository or included within the Supporting Information files.

Data reporting

All data and related metadata underlying the findings reported in a submitted manuscript should be deposited in an appropriate public repository, unless already provided as part of the submitted article.

See instructions on providing underlying data to support blot and gel results.

Read our policy on data availability.

Repositories may be either subject-specific (where these exist) and accept specific types of structured data, or generalist repositories that accept multiple data types. We recommend that authors select repositories appropriate to their field. Repositories may be subject-specific (e.g., GenBank for sequences and PDB for structures), general, or institutional, as long as DOIs or accession numbers are provided and the data are at least as open as CC BY. Authors are encouraged to select repositories that meet accepted criteria as trustworthy digital repositories, such as criteria of the Centre for Research Libraries or Data Seal of Approval. Large, international databases are more likely to persist than small, local ones.

[See our list of recommended repositories.](#)

To support data sharing and author compliance of the PLOS data policy, we have integrated our submission process with a select set of data repositories. The list is neither representative nor exhaustive of the suitable repositories available to authors. Current repository integration partners include [Dryad](#) and [FlowRepository](#). Please contact data@plos.org to make recommendations for further partnerships.

Instructions for PLOS submissions with data deposited in an integration partner repository: Deposit data in the integrated repository of choice.

Once deposition is final and complete, the repository will provide you with a dataset DOI (provisional) and private URL for reviewers to gain access to the data.

Enter the given data DOI into the full Data Availability Statement, which is requested in the Additional Information section of the PLOS submission form. Then provide the URL passcode in the Attach Files section.

If you have any questions, please [email us](#).

Accession numbers

All appropriate data sets, images, and information should be deposited in an appropriate public repository. [See our list of recommended repositories.](#)

Accession numbers (and version numbers, if appropriate) should be provided in the Data Availability Statement. Accession numbers or a citation to the DOI should also be provided when the data set is mentioned within the manuscript.

In some cases authors may not be able to obtain accession numbers or DOIs until the manuscript is accepted; in these cases, the authors must provide these numbers at acceptance. In all other cases, these numbers must be provided at full submission.

Identifiers

As much as possible, please provide accession numbers or identifiers for all entities such as genes, proteins, mutants, diseases, etc., for which there is an entry in a public database, for example:

[Ensembl](#)

[Entrez Gene](#)

[FlyBase](#)

[InterPro](#)

[Mouse Genome Database \(MGD\)](#)

[Online Mendelian Inheritance in Man \(OMIM\)](#)

[PubChem](#)

Identifiers should be provided in parentheses after the entity on first use.

Striking image

You can choose to upload a “Striking Image” that we may use to represent your article online in places like the journal homepage or in search results.

The striking image must be derived from a figure or supporting information file from the submission, i.e., a cropped portion of an image or the entire image. Striking images should ideally be high resolution, eye-catching, single panel images, and should ideally avoid containing added details such as text, scale bars, and arrows.

If no striking image is uploaded, we will designate a figure from the submission as the striking image.

Striking images should not contain potentially identifying images of people. [Read our policy on identifying information.](#)

[The PLOS licenses and copyright policy](#) also applies to striking images.

Additional Information Requested at Submission

Financial Disclosure Statement

This information should describe sources of funding that have supported the work. It is important to gather these details prior to submission because your financial disclosure statement cannot be changed after initial submission without journal approval. If your manuscript is published, your statement will appear in the Funding section of the article.

Enter this statement in the Financial Disclosure section of the submission form. Do not include it in your manuscript file.

The statement should include:

Specific grant numbers

Initials of authors who received each award

Full names of commercial companies that funded the study or authors

Initials of authors who received salary or other funding from commercial companies

URLs to sponsors' websites

Also state whether any sponsors or funders (other than the named authors) played any role in:

Study design

Data collection and analysis

Decision to publish

Preparation of the manuscript

If they had no role in the research, include this sentence: "The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript."

If the study was unfunded, include this sentence as the Financial Disclosure statement: "The author(s) received no specific funding for this work."

[Read our policy on disclosure of funding sources.](#)

Competing interests

This information should not be in your manuscript file; you will provide it via our submission system.

All potential competing interests must be declared in full. If the submission is related to any patents, patent applications, or products in development or for market, these details, including patent numbers and titles, must be disclosed in full.

[Read our policy on competing interests.](#)

Manuscripts disputing published work

For manuscripts disputing previously published work, it is *PLOS ONE* policy to invite a signed review by the disputed author during the peer review process. This procedure is aimed at ensuring a thorough, transparent, and productive review process.

If the disputed author chooses to submit a review, it must be returned in a timely fashion and contain a full declaration of all competing interests. The Academic Editor will consider any such reviews in light of the competing interest.

Authors submitting manuscripts disputing previous work should explain the relationship between the manuscripts in their cover letter, and will be required to confirm that they accept the conditions of this review policy before the manuscript is considered further.

Related manuscripts

Upon submission, authors must confirm that the manuscript, or any related manuscript, is not currently under consideration or accepted elsewhere. If related work has been submitted to *PLOS ONE* or elsewhere, authors must include a copy with the submitted article. Reviewers will be asked to comment on the overlap between related submissions. We strongly discourage the unnecessary division of related work into separate manuscripts, and we will not consider manuscripts that are divided into “parts.” Each submission to *PLOS ONE* must be written as an independent unit and should not rely on any work that has not already been accepted for publication. If related manuscripts are submitted to *PLOS ONE*, the authors may be advised to combine them into a single manuscript at the editor's discretion.

Read our policies on [related manuscripts](#).

Preprints

PLOS encourages authors to post preprints to accelerate the dissemination of research and support authors who wish to share their work early and receive feedback before formal peer review. Deposition of manuscripts with preprint servers does not impact consideration of the manuscript at any PLOS journal.

Authors posting on [bioRxiv](#) or [medRxiv](#) may submit directly to relevant PLOS journals through the direct transfer to journal service.

Authors submitting manuscripts in the life sciences to *PLOS ONE* may opt-in to post their work on bioRxiv during the *PLOS ONE* initial submission process.

Read [more](#) [about](#) [preprints](#).

[Learn how to post a preprint to bioRxiv during PLOS ONE initial submission.](#)

Guidelines for Specific Study Types

Study design, reporting, and analyses are assessed against all relevant research and methodological technique standards held by the community. Guidelines for specific study types are outlined below.

Registered Reports

Submission and format requirements for [Registered Report Protocols and Registered Reports](#) are similar to those for a regular submission and may be specific to your study type. For instance, if your Registered Report Protocol submission is about a Clinical Trial or a Systematic Review, follow the appropriate guidelines.

For Registered Report Protocols:

Provide enough methodological detail to make the study reproducible and replicable

Confirm that data will be made available upon study completion in keeping with the [PLOS Data policy](#)

Include ethical approval or waivers, if applicable

Preliminary or pilot data may be included, but only if necessary to support the feasibility of the study or as a proof of principle

For meta-analyses or Clinical Trials, use the protocol-specific reporting guidelines [PRISMA-P](#) or [SPIRIT](#) respectively

For more guidance on format and presentation of a protocol, consult the [sample template hosted by the Open Science Framework](#). [Discipline-specific and study-specific templates](#) are also available.

If data need to be collected, modified or processed specifically for your study, or if participants need to be recruited specifically for your study, then it should occur only after your Registered Report Protocol is accepted for publication.

For Registered Report Research Articles:

Report the results of all planned analyses and, if relevant, detail and justify all deviations from the protocol.

The manuscript may also contain exploratory, unplanned analyses.

[Read more about Registered Report framework.](#)

Human subjects research

All research involving human participants must have been approved by the authors' Institutional Review Board (IRB) or by equivalent ethics committee(s), and must have been conducted according to the principles expressed in the [Declaration of Helsinki](#). Authors should be able to submit, upon request, a statement from the IRB or ethics committee indicating approval of the research. We reserve the right to reject work that we believe has not been conducted to a high ethical standard, even when formal approval has been obtained.

Subjects must have been properly instructed and have indicated that they consent to participate by signing the appropriate informed consent paperwork. Authors may be asked to submit a blank, sample copy of a subject consent form. If consent was verbal instead of written, or if consent could not be obtained, the authors must explain the reason in the manuscript, and the use of verbal consent or the lack of consent must have been approved by the IRB or the ethics committee.

All efforts should be made to protect patient privacy and anonymity. Identifying information, including photos, should not be included in the manuscript unless the information is crucial and the individual has provided written consent by completing the [Consent Form for Publication in a PLOS Journal \(PDF\)](#). Download additional translations of the form [here](#). More information about patient privacy, anonymity, and informed consent can be found in the [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\) Privacy and Confidentiality guidelines](#).

Manuscripts should conform to the following reporting guidelines:

Studies of diagnostic accuracy: [STARD](#)

Observational studies: [STROBE](#)

Microarray experiments: [MIAME](#)

Other types of health-related research: Consult the [EQUATOR](#) web site for appropriate reporting guidelines

Methods sections of papers on research using human subjects or samples must include ethics statements that specify:

The name of the approving institutional review board or equivalent committee(s). If approval was not obtained, the authors must provide a detailed statement explaining why it was not needed

Whether informed consent was written or oral. If informed consent was oral, it must be stated in the manuscript:

Why written consent could not be obtained

That the Institutional Review Board (IRB) approved use of oral consent

How oral consent was documented

For studies involving humans categorized by race/ethnicity, age, disease/disabilities, religion, sex/gender, sexual orientation, or other socially constructed groupings, authors should:

Explicitly describe their methods of categorizing human populations

Define categories in as much detail as the study protocol allows

Justify their choices of definitions and categories, including for example whether any rules of human categorization were required by their funding agency

Explain whether (and if so, how) they controlled for confounding variables such as socioeconomic status, nutrition, environmental exposures, or similar factors in their analysis

In addition, outmoded terms and potentially stigmatizing labels should be changed to more current, acceptable terminology. Examples: “Caucasian” should be changed to “white” or “of [Western] European descent” (as appropriate); “cancer victims” should be changed to “patients with cancer.”

For papers that include identifying, or potentially identifying, information, authors must download the Consent Form for Publication in a PLOS Journal, which the individual, parent, or guardian must sign once they have read the paper and been informed about the terms of PLOS open-access license. The signed consent form should not be submitted with the manuscript, but authors should securely file it in the individual's case notes and the methods section of the manuscript should explicitly state that consent authorization for publication is on file, using wording like:

The individual in this manuscript has given written informed consent (as outlined in PLOS consent form) to publish these case details.

For more information about *PLOS ONE* policies regarding human subjects research, see the Publication Criteria and Editorial Policies.

Clinical trials

Clinical trials are subject to all policies regarding human research. *PLOS ONE* follows the World Health Organization's (WHO) definition of a clinical trial:

A clinical trial is any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes [...] Interventions include but are not restricted to drugs, cells and other biological products, surgical procedures, radiologic procedures, devices, behavioural treatments, process-of-care changes, preventive care, etc.

All clinical trials must be registered in one of the publicly-accessible registries approved by the WHO or ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors). Authors must provide the trial registration number. Prior disclosure of results on a clinical trial registry site will not affect consideration for publication. We reserve the right to inform authors' institutions or ethics committees, and to reject the manuscript, if we become aware of unregistered trials.

PLOS ONE supports prospective trial registration (i.e. before participant recruitment has begun) as recommended by the ICMJE's clinical trial registration policy. Where trials were not publicly registered before participant recruitment began, authors must:

Register all related clinical trials and confirm they have done so in the Methods section

Explain in the Methods the reason for failing to register before participant recruitment

Clinical trials must be reported according to the relevant reporting guidelines, i.e. CONSORT for randomized controlled trials, TREND for non-randomized trials, and other specialized guidelines as appropriate. The intervention should be described according to the requirements of the TIDieR checklist and guide. Submissions must also include the study protocol as supporting information, which will be published with the manuscript if accepted.

Authors of manuscripts describing the results of clinical trials must adhere to the CONSORT reporting guidelines appropriate to their trial design, available on the CONSORT Statement web site. Before the paper can enter peer review, authors must: The name of the registry and the registration number must be included in the Abstract.

Provide a copy of the trial protocol as approved by the ethics committee and a completed CONSORT checklist as supporting information (which will be published alongside the paper, if accepted). This should be named S1 CONSORT Checklist.

Include the CONSORT flow diagram as the manuscript's "Fig 1"

Any deviation from the trial protocol must be explained in the paper. Authors must explicitly discuss informed consent in their paper, and we reserve the right to ask for a copy of the patient consent form.

The name of the registry and the registry number must be provided in the Abstract. If the trial is registered in more than one location, please provide all relevant registry names and numbers.

Lab Protocols

Lab Protocols consist of two interlinked components: a protocol hosted on the protocols.io platform and a peer-reviewed article on *PLOS ONE* that contextualises the protocol.

protocols.io is a secure open access platform that specializes in laboratory protocols. It allows scientists to share, discover and reuse up-to-date protocol knowledge. The platform provides specialist tools and guidance on how to add each element of the protocol, including the title, abstract, steps, files, links, reagents, measurements, formulae, videos, charts and more.

The *PLOS ONE* article component must comply with the general submission guidelines (detailed above in this article).

The *PLOS ONE* article component must also comply with the general *PLOS ONE* criteria for publication and in addition it should:

Present a step-by-step protocol that adds value to the published literature.

Provide evidence that the protocol works, by:

Linking, in the Introduction section, to at least one supporting peer-reviewed publication in which the protocol was applied to generate data.
or

Providing supporting validation or benchmarking data which demonstrates that the underlying method achieves its intended purpose.

Link, in the Materials and Methods section, to the protocol.io component, using the digital object identifier (DOI) and format provided by protocols.io, for example [https://dx.doi.org/10.17504/protocols.io\[....\]](https://dx.doi.org/10.17504/protocols.io[....]).

Describe the appropriate controls, sample sizes and replication needed to ensure that the data are robust and reproducible.

Provide the protocol as a supporting information (S1) file for printing purposes. You can download a PDF from protocols.io for this purpose.

Download a sample Lab Protocol template

Lab Protocols describing routine methods, or extensions or modifications of routine methods, add little or no value to the published literature and will not be considered for publication.

Lab Protocols are subject to the same editorial and peer review process as all other articles, except that the peer review process may be expedited and carried out by one internal Academic Editor and one external reviewer.

Lab Protocols are eligible for both signed and published peer review.

We encourage you to post your protocol to the protocols.io platform before submitting your manuscript to *PLOS ONE*, or at the latest, before the editorial and peer review process.

This approach is optional, but beneficial, because:

Your DOI is assigned on the protocols.io platform. You need this identifier to link out from the Material and Methods section of your manuscript.

You can keep your protocol private on the protocols.io platform (until you are satisfied that it is ready for publication), but still assign a DOI.

The protocol will be accessible to editors and reviewers during the editorial and peer review process.

If you prefer to submit your manuscript to *PLOS ONE* before uploading your protocol to protocols.io, please provide your protocol as a supporting information (S1) file. You can use protocols.io's editorial service at no cost: they will check and publish your protocol for you. As part of *PLOS ONE*'s partnership with protocols.io, your waiver code for this purpose will be provided in the first decision letter.

Preprint posting is not available for Lab Protocols and [bioRxiv](https://www.biorxiv.org/) does not accept them.

Study Protocols

Study Protocols describe plans for conducting research projects and consist of a single article on *PLOS ONE*.

Study Protocols must comply with the *PLOS ONE* general submission guidelines (detailed above in this article) and any guidelines specific to the related research study type. In addition, the protocol must:

Relate to a research study that has not yet generated results.

Be submitted before recruitment of participants or collection of data for the study is complete.

Meet the same standards for ethics of experimentation and research integrity as the research study. If it involves human or animal subjects, cell lines or field sampling, or has potential biosafety implications, prior approval from the relevant ethics body must be obtained prior to submission. Please contact us if you have a valid reason for not obtaining approval.

Additional prerequisites apply for these study types:

Clinical trials:

The trial must be registered prior to submission of your protocol in one of the publicly accessible registries approved by the WHO or ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

The name of the registry and the trial or study registration number must be included in the Abstract.

A copy of the protocol that was approved by the ethics committee must be submitted as a supplementary information file. Please provide an additional English translation if the original document is not in English.

A SPIRIT [schedule of enrollment, interventions, and assessments](#) must be included as the manuscript's Figure 1, and a completed [SPIRIT checklist](#) must be uploaded as Supporting Information file S1.

Systematic reviews and meta-analyses:

A completed [PRISMA-P checklist](#) must be provided as a supporting information (SI) file. See [PRISMA-P Explanation and Elaboration](#) for more information on completing your checklist.

Study Protocols must also comply with general [PLOS ONE criteria for publication](#) and in addition you should:

include the word "Protocol" in your Title.

include a detailed description of the planned study in the Materials and Methods section. This should provide sufficient methodological detail for the protocol to be reproducible and replicable. Your description should cover all relevant and applicable facts and hypothesis, including:

the aim, design, and setting

the sample size calculation

how data saturation will be determined (for qualitative studies)

the characteristics of participants e.g., inclusion and exclusion criteria, sample selection criteria, variables to be measured, randomization and blinding criteria (where applicable), and how informed consent will be obtained

how materials will be selected and used e.g., where and how they will be sourced, the processes, interventions, or comparisons to be used, the outcomes to be measured, and when and how they will be measured

the data management plan

safety considerations

the type of data and statistical analyses to be used

the status and timeline of the study, including whether participant recruitment or data collection has begun

where and when the data will be made available. See our [Data Availability policy](#) for more.

include an analysis of preliminary or pilot data, only if it is necessary to support the feasibility of the study or as a proof of principle. This is optional.

we encourage authors you to register with [OSF](#) and provide the your registration number in the Materials and Methods section. This is optional.

optionally add any other SI files, figures or tables that elaborate or authenticate the protocol: e.g., any reporting checklists applicable to your study type.

Read the [supporting information guidelines](#) for more details about adding SI files.

Download [our sample Study Protocol template](#) or an OSF [discipline or study-specific template](#).

Study Protocols are subject to the same [editorial](#) and [peer review](#) process as all other articles, and are eligible for both [signed and published peer review](#).

You can expedite the review process by providing:

proof of external funding. This is typically your funding approval letter and a list of the names and credentials of the funders who conducted the external peer review of the protocol. Include an English translation if needed.

proof of ethics approval (if required). This is typically the approval or waiver letter from the relevant ethics body and a copy of the protocol approved by this body.

These documents are used for internal purposes and do not form part of the published Study Protocol.

Expedited review is conducted by an internal Staff Editor only and bypasses the external review process.

If the Study Protocol describes a replication study or involves re-analysis of published work, we will invite the author of the initial or replicated study to provide a signed review.

We encourage you to share your Study Protocol with other researchers, either before or after submission. You can publish it on your website or [protocols.io](https://www.protocols.io), or submit it for posting on [medRxiv](https://www.medrxiv.org) or another preprint server.

Animal research

All research involving vertebrates or cephalopods must have approval from the authors' Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) or equivalent ethics committee(s), and must have been conducted according to applicable national and international guidelines. Approval must be received prior to beginning research.

Manuscripts reporting animal research must state in the Methods section:

The full name of the relevant ethics committee that approved the work, and the associated permit number(s).

Where ethical approval is not required, the manuscript should include a clear statement of this and the reason why. Provide any relevant regulations under which the study is exempt from the requirement for approval.

Relevant details of steps taken to ameliorate animal suffering.

Example ethics statement

This study was carried out in strict accordance with the recommendations in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the National Institutes of Health. The protocol was approved by the Committee on the Ethics of Animal Experiments of the University of Minnesota (Protocol Number: 27-2956). All surgery was performed under sodium pentobarbital anesthesia, and all efforts were made to minimize suffering.

Authors should always state the organism(s) studied in the Abstract. Where the study may be confused as pertaining to clinical research, authors should also state the animal model in the title.

To maximize reproducibility and potential for re-use of data, we encourage authors to follow the Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments (ARRIVE) guidelines for all submissions describing laboratory-based animal research and to upload a completed [ARRIVE Guidelines Checklist](#) to be published as supporting information.

Non-human primates

Manuscripts describing research involving non-human primates must report details of husbandry and animal welfare in accordance with the recommendations of the Weatherall report, *The use of non-human primates in research*, including:

Information about housing, feeding, and environmental enrichment.

Steps taken to minimize suffering, including use of anesthesia and method of sacrifice, if appropriate.

Random source animals

Manuscripts describing studies that use random source (e.g. Class B dealer-sourced in the USA), shelter, or stray animals will be subject to additional scrutiny and may be rejected if sufficient ethical and scientific justification for the study design is lacking.

Unacceptable euthanasia methods and anesthetic agents

Manuscripts reporting use of a euthanasia method(s) classified as unacceptable by the American Veterinary Medical Association or use of an anesthesia method(s) that is widely prohibited (e.g., chloral hydrate, ether, chloroform) must include at the time of initial submission, scientific justification for use in the specific study design, as well as confirmation of approval for specific use from their animal research ethics committee. These manuscripts may be subject to additional ethics considerations prior to publication.

Humane endpoints

Manuscripts reporting studies in which death of a regulated animal (vertebrate, cephalopod) is a likely outcome or a planned experimental endpoint, must comprehensively report details of study design, rationale for the approach, and methodology, including consideration of humane endpoints. This applies to research that involves, for instance, assessment of survival, toxicity, longevity, terminal disease, or high rates of incidental mortality.

Definition of a humane endpoint

A humane endpoint is a predefined experimental endpoint at which animals are euthanized when they display early markers associated with death or poor prognosis of quality of life, or specific signs of severe suffering or distress. Humane endpoints are used as an alternative to allowing such conditions to continue or progress to death following the experimental intervention (“death as an endpoint”), or only euthanizing animals at the end of an experiment. Before a study begins, researchers define the practical observations or measurements that will be used during the study to recognize a humane endpoint, based on anticipated clinical, physiological, and behavioral signs. Please see the NC3Rs guidelines for more information. Additional discussion of humane endpoints can be found in this article: Nuno H. Franco, Margarida Correia-Neves, I. Anna S. Olsson (2012) How “Humane” Is Your Endpoint? — Refining the Science-Driven Approach for Termination of Animal Studies of Chronic Infection. *PLoS Pathog* 8(1): e1002399 doi.org/10.1371/journal.ppat.1002399.

Full details of humane endpoints use must be reported for a study to be reproducible and for the results to be accurately interpreted.

For studies in which death of an animal is an outcome or a planned experimental endpoint, authors should include the following information in the Methods section of the manuscript: The specific criteria (i.e. humane endpoints) used to determine when animals should be euthanized.

The duration of the experiment.

The numbers of animals used, euthanized, and found dead (if any); the cause of death for all animals.

How frequently animal health and behavior were monitored.

All animal welfare considerations taken, including efforts to minimize suffering and distress, use of analgesics or anaesthetics, or special housing conditions.

If humane endpoints were not used, the manuscript should report:

A scientific justification for the study design, including the reasons why humane endpoints could not be used, and discussion of alternatives that were considered.

Whether the institutional animal ethics committee specifically reviewed and approved the anticipated mortality in the study design.

Observational and field studies

Methods sections for submissions reporting on any type of field study must include ethics statements that specify:

Permits and approvals obtained for the work, including the full name of the authority that approved the study; if none were required, authors should explain why

Whether the land accessed is privately owned or protected

Whether any protected species were sampled

Full details of animal husbandry, experimentation, and care/welfare, where relevant

Paleontology and archaeology research

Manuscripts reporting paleontology and archaeology research must include descriptions of methods and specimens in sufficient detail to allow the work to be reproduced. Data sets supporting statistical and phylogenetic analyses should be provided, preferably in a format that allows easy re-use. [Read the policy.](#)

Specimen numbers and complete repository information, including museum name and geographic location, are required for publication. Locality information should be provided in the manuscript as legally allowable, or a statement should be included giving details of the availability of such information to qualified researchers.

If permits were required for any aspect of the work, details should be given of all permits that were obtained, including the full name of the issuing authority. This should be accompanied by the following statement:

All necessary permits were obtained for the described study, which complied with all relevant regulations.

If no permits were required, please include the following statement:

No permits were required for the described study, which complied with all relevant regulations.

Manuscripts describing paleontology and archaeology research are subject to the following policies:

Sharing of data and materials. Any specimen that is erected as a new species, described, or figured must be deposited in an accessible, permanent repository (i.e., public museum or similar institution). If study conclusions depend on specimens that do not fit these criteria, the article will be rejected under *PLOS ONE's* [data availability criterion](#).

Ethics. *PLOS ONE* will not publish research on specimens that were obtained without necessary permission or were illegally exported.

Systematic reviews and meta-analyses

A systematic review paper, as defined by [The Cochrane Collaboration](#), is a review of a clearly formulated question that uses explicit, systematic methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyze data from the studies that are included in the review. These reviews differ substantially from narrative-based reviews or synthesis articles. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyze and summarize the results of the included studies.

Reports of systematic reviews and meta-analyses should include a completed [PRISMA \(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses\)](#) checklist and flow diagram to accompany the main text. Blank templates are available here:

Checklist: [PDF](#) or [Word document](#)

Flow diagram: [PDF](#) or [Word document](#)

Authors must also state in their “Methods” section whether a protocol exists for their systematic review, and if so, provide a copy of the protocol as supporting information and provide the registry number in the abstract.

If your article is a systematic review or a meta-analysis you should:

State this in your cover letter

Select “Research Article” as your article type when submitting

Include the PRISMA flow diagram as Fig 1 (required where applicable)

Include the PRISMA checklist as supporting information

Meta-analysis of genetic association studies

Manuscripts reporting a meta-analysis of genetic association studies must report results of value to the field and should be reported according to the guidelines presented in [Systematic Reviews of Genetic Association Studies](#) by Sagoo *et al.*

On submission, authors will be asked to justify the rationale for the meta-analysis and how it contributes to the base of scientific knowledge in the light of previously published results. Authors will also be asked to complete a [checklist \(DOCX\)](#) outlining information about the justification for the study and the methodology employed. Meta-analyses that replicate published studies will be rejected if the authors do not provide adequate justification.

Personal data from third-party sources

For all studies using personal data from internet-based and other third-party sources (e.g., social media, blogs, other internet sources, mobile phone companies), data must be collected and used according to company/website Terms and Conditions, with appropriate permissions. All data sources must be acknowledged clearly in the [Materials and Methods section](#).

[Read our policy on data availability.](#)

In the Ethics Statement, authors should declare any potential risks to individuals or individual privacy, or affirm that in their assessment, the study posed no such risks. In addition, the following Ethics and Data Protection requirements must be met.

For interventional studies, which impact participants’ experiences or data, the study design must have been prospectively approved by an Ethics Committee, and informed consent is required. The Ethics Committee may waive the requirement for approval and/or consent.

For observational studies in which personal experiences and accounts are not manipulated, consultation with an Ethics or Data Protection Committee is recommended. Additional requirements apply in the following circumstances:

If information used could threaten personal privacy or damage the reputation of individuals whose data are used, an Ethics Committee should be consulted and informed consent obtained or specifically addressed.

If authors accessed any personal identifying information, an Ethics or Data Protection Committee should oversee data anonymization. If data were anonymized and/or aggregated before access and analysis, informed consent is generally not required.

Note that Terms of Use contracts do not qualify as informed consent, even if they address the use of personal data for research.

[See our reporting guidelines for human subjects research.](#)

Cell lines

Authors reporting research using cell lines should state when and where they obtained the cells, giving the date and the name of the researcher, cell line repository, or commercial source (company) who provided the cells, as appropriate.

Authors must also include the following information for each cell line:

For *de novo* (new) cell lines, including those given to the researchers as a gift, authors must follow our policies for [human subjects research](#) or [animal research](#), as appropriate. The ethics statement must include:

Details of institutional review board or ethics committee approval; AND

For human cells, confirmation of written informed consent from the donor, guardian, or next of kin

For established cell lines, the Methods section should include:

A reference to the published article that first described the cell line; AND/OR

The cell line repository or company the cell line was obtained from, the catalogue number, and whether the cell line was obtained directly from the repository/company or from another laboratory

Authors should check established cell lines using the [ICLAC Database of Cross-contaminated or Misidentified Cell Lines](#) to confirm they are not misidentified or contaminated. Cell line authentication is recommended – e.g., by karyotyping, isozyme analysis, or short tandem repeats (STR) analysis – and may be required during peer review or after publication.

Blots and gels

Please review *PLOS ONE*'s requirements for [reporting blot and gel results and providing the underlying raw images](#).

Antibodies

Manuscripts reporting experiments using antibodies should include the following information:

The name of each antibody, a description of whether it is monoclonal or polyclonal, and the host species.

The commercial supplier or source laboratory.

The catalogue or clone number and, if known, the batch number.

The antigen(s) used to raise the antibody.

For established antibodies, a stable public identifier from the [Antibody Registry](#).

The manuscript should also report the following experimental details:

The final antibody concentration or dilution.

A reference to the validation study if the antibody was previously validated. If not, provide details of how the authors validated the antibody for the applications and species used.

We encourage authors to consider adding information on new validations to a publicly available database such as [Antibodypedia](#) or [CiteAb](#).

Small and macromolecule crystal data

Manuscripts reporting new and unpublished three-dimensional structures must include sufficient supporting data and detailed descriptions of the methodologies used to allow the reproduction and validation of the structures. All novel structures must have been deposited in a community endorsed database prior to submission (please see our list of [recommended repositories](#)).

Small molecule single crystal data

Authors reporting X-Ray crystallographic structures of small organic, metal-organic, and inorganic molecules must deposit their data with the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), the Inorganic Crystal Structure Database (ICSD), or similar community databases providing a recognized validation functionality. Authors are also required to include the relevant structure reference numbers within the main text (e.g. the CCDC ID number), as well as the crystallographic information files (.cif format) as Supplementary

Information, along with the checkCIF validation reports that can be obtained via the International Union of Crystallography (IUCr).

Macromolecular structures

Authors reporting novel macromolecular structures must have deposited their data prior to initial submission with the Worldwide Protein Data Bank (wwPDB), the Biological Magnetic Resonance Data Bank (BMRB), the Electron Microscopy Data Bank (EMDB), or other community databases providing a recognized validation functionality. Authors must include the structure reference numbers within the main text and submit as Supplementary Information the official validation reports from these databases.

Methods, software, databases, and tools

PLOS ONE will consider submissions that present new methods, software, databases, or tools as the primary focus of the manuscript if they meet the following criteria:

Utility

The tool must be of use to the community and must present a proven advantage over existing alternatives, where applicable. Recapitulation of existing methods, software, or databases is not useful and will not be considered for publication. Combining data and/or functionalities from other sources may be acceptable, but simpler instances (i.e. presenting a subset of an already existing database) may not be considered. For software, databases, and online tools, the long-term utility should also be discussed, as relevant. This discussion may include maintenance, the potential for future growth, and the stability of the hosting, as applicable.

Validation

Submissions presenting methods, software, databases, or tools must demonstrate that the new tool achieves its intended purpose. If similar options already exist, the submitted manuscript must demonstrate that the new tool is an improvement over existing options in some way. This requirement may be met by including a proof-of-principle experiment or analysis; if this is not possible, a discussion of the possible applications and some preliminary analysis may be sufficient.

Availability

If the manuscript's primary purpose is the description of new software or a new software package, this software must be open source, deposited in an appropriate archive, and conform to the [Open Source Definition](#). If the manuscript mainly describes a database, this database must be open-access and hosted somewhere publicly accessible, and any software used to generate a database should also be open source. If relevant, databases should be open for appropriate deposition of additional data. Dependency on commercial software such as Mathematica and MATLAB does not preclude a paper from consideration, although complete open source solutions are preferred. In these cases, authors should provide a direct link to the deposited software or the database hosting site from within the paper. If the primary focus of a manuscript is the presentation of a new tool, such as a newly developed or modified questionnaire or scale, it should be openly available under a license no more restrictive than CC BY.

Software submissions

Manuscripts whose primary purpose is the description of new software must provide full details of the algorithms designed. Describe any dependencies on commercial products or operating system. Include details of the supplied test data and explain how to install and run the software. A brief description of enhancements made in the major releases of the

software may also be given. Authors should provide a direct link to the deposited software from within the paper.

Database submissions

For descriptions of databases, provide details about how the data were curated, as well as plans for long-term database maintenance, growth, and stability. Authors should provide a direct link to the database hosting site from within the paper.

[Read the PLOS policy on sharing materials, software and code.](#)

New taxon names

Zoological names

When publishing papers that describe a new zoological taxon name, PLOS aims to comply with the requirements of the [International Commission on Zoological Nomenclature \(ICZN\)](#). Effective 1 January 2012, the ICZN considers an online-only publication to be legitimate if it meets the criteria of archiving and is registered in ZooBank, the ICZN's official registry. For proper registration of a new zoological taxon, we require two specific statements to be included in your manuscript.

In the Results section, the globally unique identifier (GUID), currently in the form of a Life Science Identifier (LSID), should be listed under the new species name, for example:

Anochetus boltoni Fisher sp. nov. urn:lsid:zoobank.org:act:B6C072CF-1CA6-40C7-8396-534E91EF7FBB

You will need to contact [Zoobank](#) to obtain a GUID (LSID). Please do this as early as possible to avoid delay of publication upon acceptance of your manuscript. It is your responsibility to provide us with this information so we can include it in the final published paper.

Please also insert the following text into the Methods section, in a sub-section to be called "Nomenclatural Acts":

The electronic edition of this article conforms to the requirements of the amended International Code of Zoological Nomenclature, and hence the new names contained herein are available under that Code from the electronic edition of this article. This published work and the nomenclatural acts it contains have been registered in ZooBank, the online registration system for the ICZN. The ZooBank LSIDs (Life Science Identifiers) can be resolved and the associated information viewed through any standard web browser by appending the LSID to the prefix "http://zoobank.org". The LSID for this publication is: urn:lsid:zoobank.org:pub: XXXXXXXX. The electronic edition of this work was published in a journal with an ISSN, and has been archived and is available from the following digital repositories: LOCKSS [author to insert any additional repositories].

All PLOS articles are deposited in [LOCKSS](#). If your institute, or those of your co-authors, has its own repository, we recommend that you also deposit the published online article there and include the name in your article.

Botanical names

When publishing papers that describe a new botanical taxon, PLOS aims to comply with the requirements of the International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants (ICN). The following guidelines for publication in an online-only journal have been agreed such that any scientific botanical name published by us is considered effectively published under the rules of the Code. Please note that these guidelines differ from those for zoological nomenclature, and apply only to seed plants, ferns, and lycophytes.

Effective January 2012, the description or diagnosis of a new taxon can be in either Latin or English. This does not affect the requirements for scientific names, which are still to be Latin.

Also effective January 2012, the electronic PDF represents a published work according to the ICN for algae, fungi, and plants. Therefore the new names contained in the electronic publication of PLOS article are effectively published under that Code from the electronic edition alone, so there is no longer any need to provide printed copies.

Additional information describing recent changes to the Code can be found [here](#).

For proper registration of the new taxon, we require two specific statements to be included in your manuscript.

In the Results section, the globally unique identifier (GUID), currently in the form of a Life Science Identifier (LSID), should be listed under the new species name, for example:

Solanum aspersum S.Knapp, sp. nov. [urn:lsid:ipni.org:names:77103633-1] Type: Colombia. Putumayo: vertiente oriental de la Cordillera, entre Sachamates y San Francisco de Sibundoy, 1600-1750 m, 30 Dec 1940, J. Cuatrecasas 11471 (holotype, COL; isotypes, F [F-1335119], US [US-1799731]).

Journal staff will contact IPNI to obtain the GUID (LSID) after your manuscript is accepted for publication, and this information will then be added to the manuscript during the production phase

In the Methods section, include a sub-section called “Nomenclature” using the following wording:

The electronic version of this article in Portable Document Format (PDF) in a work with an ISSN or ISBN will represent a published work according to the International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants, and hence the new names contained in the electronic publication of a PLOS article are effectively published under that Code from the electronic edition alone, so there is no longer any need to provide printed copies.

In addition, new names contained in this work have been submitted to IPNI, from where they will be made available to the Global Names Index. The IPNI LSIDs can be resolved and the associated information viewed through any standard web browser by appending the LSID contained in this publication to the prefix <http://ipni.org/>. The online version of this work is archived and available from the following digital repositories: [INSERT NAMES OF DIGITAL REPOSITORIES WHERE ACCEPTED MANUSCRIPT WILL BE SUBMITTED (LOCKSS etc)].

All PLOS articles are deposited in [LOCKSS](#). If your institute, or those of your co-authors, has its own repository, we recommend that you also deposit the published online article there and include the name in your article.

Fungal names

When publishing papers that describe a new botanical taxon, PLOS aims to comply with the requirements of the International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants (ICN). The following guidelines for publication in an online-only journal have been agreed such that any scientific botanical name published by us is considered effectively published under the rules of the Code. Please note that these guidelines differ from those for zoological nomenclature.

Effective January 2012, the description or diagnosis of a new taxon can be in either Latin or English. This does not affect the requirements for scientific names, which are still to be Latin.

Also effective January 2012, the electronic PDF represents a published work according to the ICN for algae, fungi, and plants. Therefore the new names contained in the electronic publication of PLOS article are effectively published under that Code from the electronic edition alone, so there is no longer any need to provide printed copies.

Additional information describing recent changes to the Code can be found [here](#).

For proper registration of the new taxon, we require two specific statements to be included in your manuscript.

In the Results section, the globally unique identifier (GUID), currently in the form of a Life Science Identifier (LSID), should be listed under the new species name, for example:

Hymenogaster huthii. Stielow et al. 2010, sp. nov.
[urn:lsid:indexfungorum.org:names:518624]

You will need to contact either [Mycobank](#) or [Index Fungorum](#) to obtain the GUID (LSID). Please do this as early as possible to avoid delay of publication upon acceptance of your manuscript. It is your responsibility to provide us with this information so we can include it in the final published paper. Effective January 2013, all papers describing new fungal species must reference the identifier issued by a recognized repository in the protologue in order to be considered effectively published.

In the Methods section, include a sub-section called “Nomenclature” using the following wording. Note that this example is for taxon names submitted to MycoBank; please substitute appropriately if you have submitted to Index Fungorum using the prefix <http://www.indexfungorum.org/Names/NamesRecord.asp?RecordID=>.

The electronic version of this article in Portable Document Format (PDF) in a work with an ISSN or ISBN will represent a published work according to the International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants, and hence the new names contained in the electronic publication of a PLOS article are effectively published under that Code from the electronic edition alone, so there is no longer any need to provide printed copies.

In addition, new names contained in this work have been submitted to MycoBank from where they will be made available to the Global Names Index. The unique MycoBank number can be resolved and the associated information viewed through any standard web browser by appending the MycoBank number contained in this publication to the prefix <http://www.mycobank.org/MB/>. The online version of this work is archived and available from the following digital repositories: [INSERT NAMES OF DIGITAL REPOSITORIES WHERE ACCEPTED MANUSCRIPT WILL BE SUBMITTED (LOCKSS etc)].

All PLOS articles are deposited in [LOCKSS](#). If your institute, or those of your co-authors, has its own repository, we recommend that you also deposit the published online article there and include the name in your article.

Qualitative research

Qualitative research studies use non-quantitative methods to address a defined research question that may not be accessible by quantitative methods, such as people's interpretations, experiences, and perspectives. The analysis methods are explicit, systematic, and reproducible, but the results do not involve numerical values or use statistics. Examples of qualitative data sources include, but are not limited to, interviews, text documents, audio/video recordings, and free-form answers to questionnaires and surveys.

Qualitative research studies should be reported in accordance to the [Consolidated criteria for reporting qualitative research \(COREQ\) checklist](#) or [Standards for reporting qualitative research \(SRQR\) checklist](#). Further reporting guidelines can be found in the Equator Network's [Guidelines for reporting qualitative research](#).

You may be eligible for APC support

Many institutional partners globally have publishing agreements with PLOS to allow their corresponding authors to publish with reduced or no APCs. To determine if your

corresponding author is eligible, please [visit our institutional partners page](#) to determine what kind of agreement your institution has with PLOS.

If your corresponding author is affiliated with a participating institution, they must follow the instructions below to demonstrate eligibility.

Read the full instructions for [submitting to a journal with the Flat Fee Agreement](#).

If your corresponding author is not from a participating institution and requires assistance paying publishing fees, please consider [applying for a fee waiver](#) at submission.