

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio de Mesquita Filho”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**COMPARAÇÃO ENTRE ÍNDICES DINÂMICOS E
VOLUMÉTRICOS DE PRÉ-CARGA EM CÃES SUBMETIDOS À
HEMORRAGIA MODERADA SEGUIDA DE REPOSIÇÃO
VOLÊMICA**

NATHALIA CELEITA RODRÍGUEZ

Botucatu, SP

Fevereiro 2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio de Mesquita Filho”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**COMPARAÇÃO ENTRE ÍNDICES DINÂMICOS E
VOLUMÉTRICOS DE PRÉ-CARGA EM CÃES SUBMETIDOS À
HEMORRAGIA MODERADA SEGUIDA DE REPOSIÇÃO
VOLÊMICA**

NATHALIA CELEITA RODRÍGUEZ

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-graduação em
Biotecnologia Animal para a obtenção
de título de Mestre.

**Orientador: Prof. Dr. Francisco José
Teixeira Neto.**

Botucatu, SP
Fevereiro 2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Rodríguez, Nathalia Celeita.

Comparação entre índices dinâmicos e volumétricos de pré-carga em cães submetidos à hemorragia moderada seguida de reposição volêmica / Nathalia Celeita Rodríguez. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Francisco José Teixeira Neto

Capes: 50501011

1. Volume sanguíneo. 2. Pressão arterial - Medição. 3. Cães. 4. Hemorragia. 5. Termodiluição.

Palavras-chave: Termodiluição transpulmonar; Variação da pressão de pulso; Variação do volume sistólico; Volume diastólico final global; Volume sanguíneo intratorácico.

Nome do autor: Nathalia Celeita Rodríguez

Título: COMPARAÇÃO ENTRE ÍNDICES DINÂMICOS E VOLUMÉTRICOS DE PRÉ-CARGA EM CÃES SUBMETIDOS À HEMORRAGIA MODERADA SEGUIDA DE REPOSIÇÃO VOLÊMICA.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Orientador

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Botucatu.

Prof. Dr. André Escobar

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal.

Prof. Dr. Adriano Carregaro

Departamento de Medicina Veterinária, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da USP.

Universidade de São Paulo (USP), Campus de Pirassununga.

Data de defesa: 19 de fevereiro de 2016.

A mis papas Hugo y Martha, a mis hermanas Tatian y Catalina por el amor y
apoyo de siempre y para siempre.

Dedico

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador

Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Pelos ensinamentos e paciência, por todo o conhecimento e experiência transmitidos e pela oportunidade de vir a estudar no Brasil e assim aprender de grandes pessoas e profissionais.

A Brayan López Castañeda

Por el amor y apoyo incondicional, porque estando lejos de casa te convertiste en mi familia y en la más linda y alegre compañía de todos los días.

Para **mi familia y amigos** por su apoyo y confianza.

Aos queridos pimpolhos

Os cães mais amorosos e carinhosos, vocês tornaram os meus dias mais alegres! Sempre gostarei cuidar de vocês!

AGRADECIMENTOS

Queridas patetas: longe de casa fico muito grata com a vida de ter conhecido vocês, obrigada pelo companheirismo na hora de trabalho e à alegria nas horas de descanso. Vocês me fizeram sentir parte da equipe e sem dúvida ficaram no meu coração para sempre.

A Natache e Nadia pelos ensinamentos e a disposição de ajudar sempre!

Ao Diego pela amizade de todos os dias.

Aos professores Stélio e Antônio, residentes e pós-graduandos da “*anest*”. Por ser parte do aprendizado no caminho da pós-graduação.

Aos Professores da minha banca de qualificação e defesa, pelas correções e sugestões, muito obrigada!

À FAPESP pelo apoio financeiro

*“La vida no es la que uno vivió,
sino la que uno recuerda,
y cómo la recuerda para contarla”.*

Gabriel García Márquez

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1: Registro de variáveis cardiovasculares de um cão anestesiado com sevoflurano sob a ventilação mecânica e bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio. Os parâmetros foram coletados no momento basal (BL), logo após a remoção de 16 mL Kg ⁻¹ sangue (HV) e após reposição volêmica com sangue autólogo (RV).....	51
Tabela 2: Índice de volume sanguíneo intratorácico (ITBVI), índice global diastólico final (GEDVI), hematócrito, hemogasometria arterial e concentração de eletrólitos plasmáticos em 7 anestesiados com sevoflurano submetidos a ventilação mecânica e bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio. As amostras foram coletadas no basal (BL), logo após a remoção de 14-16 mL Kg ⁻¹ de sangue (HV) e após reposição volêmica com sangue autólogo (RV).....	55
Tabela 3: Valores individuais de volume de sangue removido e reduções no índice de volume sanguíneo intratorácico (Δ ITBVI) e no índice de volume diastólico global final (Δ GEDVI) induzidas pela perda de sangue (diferença entre valores registrados antes e após a hemorragia) em 6 cães anestesiados com sevoflurano sob ventilação mecânica e bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio.....	56

LISTA DE FIGURAS

CAPITULO I

- Figura 1.** Representação gráfica da equação matemática modificada de Stewart-Hamilton. 23
- Figura 2.** Calculo do débito cardíaco contínuo (PCCO) através do sistema PICCO® de análise do contorno da onda de pulso arterial. Adaptado de Gödje et al., 2002..... 25
- Figura 3.** Representação esquemática da curva de Frank-Starling relacionando a pré-carga ventricular ao volume sistólico..... 27
- Figura 4.** Oscilação da onda de pressão arterial invasiva causada pela ventilação mecânica..... 29

CAPITULO II

Figura 1: Registro de variáveis cardiovasculares em 6 cães anestesiados com sevoflurano sob ventilação mecânica e bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio. Os dados foram registrados no momento basal (BL), logo após a remoção de 14 - 16 mL Kg⁻¹ de sangue (HV) e após reposição volêmica com sangue autólogo (RV). IC: índice cardíaco; IS: índice sistólico; PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central; IRVS: índice de resistência vascular sistêmica; FC: frequência cardíaca. Os valores são apresentados como média ±DP e gráficos de dispersão (cada cão está representado por uma figura geométrica diferente).

^{a,b,c} Valores médios seguidos por letras diferentes são significativamente diferente um dos outros de acordo com o teste de comparação Tukey ($P < 0.05$).....52

Figura 2: Índices volumétricos e dinâmicos de pré-carga registrados em 6 cães anestesiados com sevoflurano sob ventilação mecânica e bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio. Os dados foram registrados no momento (BL), logo após a remoção de 14 – 16 mL Kg⁻¹ de sangue (HV) e após reposição volêmica com sangue autólogo (RV). Os valores são apresentados como média ±DP e gráficos de dispersão (cada cão está representado por uma figura geométrica diferente).

^{a,b,c} Valores médios seguidos por letras diferentes são significativamente diferente um dos outros de acordo com o teste de comparação Tukey ($P < 0.05$).....54

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	área de superfície corpórea
BE _{ecf}	excesso de fluído de base extracelular
BL	basal
DC	débito cardíaco
DC _{ACP}	débito cardíaco através da análise do contorno da onda de pulso arterial
DC _{TDP}	débito cardíaco através da técnica de termodiluição pulmonar
DC _{TDTP}	débito cardíaco através da técnica de termodiluição transpulmonar
DST	tempo de declínio exponencial
ET _{sevo}	concentração expirada de sevoflurano
EVLW	água extravascular pulmonar
FC	frequência cardíaca
GEDV	volume diastólico global final
GEDVI	índice do volume diastólico global final
HV	hipovolemia
IC	índice cardíaco
IS	índice sistólico
IRVS	índice de resistência vascular sistêmica
ITBV	volume sanguíneo intratorácico
ITBVI	índice do volume sanguíneo intratorácico
ITTV	volume termal intratorácico
IS	índice sistólico
MTT	tempo de trânsito médio
P _a CO ₂	pressão parcial arterial de dióxido de carbono
P _a O ₂	pressão parcial de oxigênio arterial
PAM	pressão arterial média
PAOP	pressão de oclusão da artéria pulmonar
pH	potencial hidrogeniônico
PP _{max}	pressão de pulso máxima
PP _{mín}	pressão de pulso mínima
PP _{média}	pressão de pulso média
PVC	pressão venosa central

RV	reposição volêmica
VE	ventrículo esquerdo
VPP	variação da pressão de pulso
VVS	variação do volume sistólico
VS	volume sistólico
VS _{ACP}	volume sistólico através da análise do contorno da onda de pulso arterial
VS _{max}	volume sistólico máximo
VS _{mín}	volume sistólico mínimo
VS _{médio}	volume sistólico médio
VPT	volume termal pulmonar
ΔT	variação da temperatura

SUMÁRIO

RESUMO	14
ABSTRACT	16
CAPÍTULO I	18
1. INTRODUÇÃO	19
2. REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1. AVALIAÇÃO DA RESPONSIVIDADE VOLÊMICA	21
2.2. PARÂMETROS HEMODINÂMICOS EMPREGADOS NA AVALIAÇÃO DA RESPONSIVIDADE VOLÊMICA	22
2.2.1. Termodiluição transpulmonar e análise do contorno da onda de pulso	22
2.3. ÍNDICES DE PRÉ-CARGA.....	25
2.3.1. Índices estáticos de pré-carga.....	26
2.3.2. Índices dinâmicos de pré-carga.....	27
2.3.3. Índices volumétricos de pré-carga.....	30
3. OBJETIVOS E HIPÓTESE	33
4. REFERÊNCIAS CAPÍTULO I	34
CAPÍTULO II: Trabalho científico	40
APÊNDICES	66

CELEITA-RODRÍGUEZ, N. **Comparação entre índices dinâmicos e volumétricos de pré-carga em cães submetidos à hemorragia moderada seguida de reposição volêmica.** Botucatu, 2015. 73p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da perda moderada de sangue seguida por reposição volêmica (RV) no índice de volume sanguíneo intratorácico (ITBVI), índice do volume global diastólico final (GEDVI), variação da pressão de pulso (VPP) e variação do volume sistólico (VVS).

Delineamento experimental: Estudo prospectivo aleatorizado.

Animais: Sete cães da raça Pointer Inglês (20 a 31,2 kg).

Métodos: A anestesia foi mantida com sevoflurano sob ventilação mecânica no modo volume controlado com bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio. A concentração expirada de sevoflurano (ET_{sevo}), foi ajustada de forma a inibir alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial média (PAM) em resposta à estimulação nociceptiva ($< 20\%$ mudança relativa). As variáveis estudadas foram registradas no momento basal, após retirada de 14 a 16 mL/kg da volemia e após a RV com sangue autólogo.

Resultados: A anestesia foi mantida com $3,1 \pm 0,3\%$ de ET_{sevo} . Um animal discrepante (“outlier”) não foi incluído da análise estatística. A hemorragia diminuiu significativamente ($P < 0,05$) o índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS) e PAM em 20-25% dos valores basais (variações percentuais nos valores médios). A RV aumentou significativamente a PAM em relação aos valores registrados após hemorragia (31% de aumento); enquanto o IC e IS elevaram-se significativamente após a RV (29-30% acima dos valores basais). Após a hemorragia, o ITBVI e GEDVI se reduziram significativamente em 15% em relação aos valores basais; após a RV estas variáveis aumentaram significativamente em 21% em relação ao final da hemorragia. A diminuição relativa no ITBVI induzida pela hemorragia representou 10-44% do volume sanguíneo removido dos animais. Não houveram alterações significativas na VPP e VSS durante o estudo.

Conclusões e relevância clínica: Os índices volumétricos de pré-carga, mas não VPP e VVS, refletem mudanças no volume circulante induzidas pela hemorragia moderada seguida por RV. Porém, a elevada variabilidade interindividual nas mudanças do ITBVI e GEDVI induzidas por graus semelhantes de perda volêmica sugere que estes índices são imprecisos para se estimar a severidade da hemorragia aguda.

Palavras-chave: termodiluição transpulmonar, volume diastólico final global, volume sanguíneo intratorácico, variação da pressão de pulso, variação do volume sistólico.

CELEITA-RODRÍGUEZ, N. **Comparison between dynamic and volumetric preload indexes in dogs undergoing moderate hemorrhage followed by volume replacement with autologous blood.** Botucatu, 2015. 73p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects moderate blood loss followed by volume replacement (VR) on intra-thoracic blood volume index (ITBVI), global end-diastolic volume index (GEDVI), pulse pressure variation (PPV), and stroke volume variation (SVV).

Study design: Prospective, randomized study.

Animals: Seven English Pointer dogs (20.0–31.2 kg).

Methods: Anesthesia was maintained with sevoflurane under volume-controlled ventilation and atracurium induced neuromuscular blockade. End-expired sevoflurane (ET_{sevo}) concentrations were adjusted to inhibit heart rate and mean arterial blood pressure (MAP) changes in response to nociceptive stimulation (< 20% relative change). Data recorded at baseline, after withdrawal of 14–16 mL kg⁻¹ of blood volume and after VR with autologous blood.

Results: Anesthesia was maintained with 3.1 ± 0.3 vol% of ET_{sevo} concentrations. One outlier was excluded from the statistical analysis. Hemorrhage significantly ($P < 0.05$) decreased cardiac index (CI), stroke index (SI), and MAP by 20–25% from baseline (percent changes in mean values). Volume replacement significantly increased MAP in comparison to values recorded after hemorrhage (31% increase); while CI and SI were significantly increased after VR in comparison hemorrhage and to baseline (29–30% above baseline). The ITBVI and GEDVI were decreased by 15% from baseline after blood loss; while VR significantly increased ITBVI and GEDVI by 21% from values recorded after hemorrhage. Relative decreases in ITBVI induced by hemorrhage represented 10–44% of the blood volume withdrawn among individual animals. No significant changes in PPV and SVV were observed throughout the observational period.

Conclusions and clinical relevance: Volumetric indexes of preload, but not PPV and SVV, reflect changes in volume status induced by moderate blood loss and VR. However, a high inter-individual variability of changes in ITBVI and GEDVI induced by similar degrees of hemorrhage suggest that these indexes are inaccurate estimate the severity of acute hemorrhage.

Keywords transpulmonary thermodilution, global end-diastolic volume, intrathoracic blood volume, stroke volume variation, pulse pressure variation.

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

A definição dos parâmetros hemodinâmicos ideais para guiar a fluidoterapia é um importante paradigma em terapia intensiva. A administração de fluidos em volume suficiente para otimizar o volume sistólico (VS) e/ou débito cardíaco (DC) é uma meta empregada em pacientes cirúrgicos e/ou em estado grave (MARIK et al., 2009). A variação da pressão de pulso (VPP) e a variação do volume sistólico (VVS) induzidas pela ventilação mecânica são marcadores dinâmicos de pré-carga porque estes índices indicam o posicionamento do paciente na curva de Frank-Starling e, portanto, são capazes de predizer se este indivíduo apresentará ou não elevações no VS/DC em resposta à expansão volêmica, evitando desta forma administração desnecessária de fluidos (MICHARD, TEBOUL, 2000).

Em humanos, valores de VVP e VVS acima de 13 e 12%, respectivamente, demonstram que estes indivíduos se situam na região pré-carga dependente da curva de Frank-Starling e que, portanto, são responsivos à fluidoterapia (indivíduos com elevação $\geq 15\%$ do VS em resposta a um desafio volêmico) (Marik et al, 2009). Estudos demonstram que a hemorragia seguida pela reposição volêmica produz elevações seguidas por reduções nos índices dinâmicos de pré-carga, comprovando assim que a perda sanguínea posiciona estes indivíduos na porção ascendente da curva de Frank-Starling (PREISMAN et al., 1997; BERKENSTADT et al., 2005). Entretanto a hemorragia pode não causar elevações nos índices dinâmicos de pré-carga em alguns indivíduos (RENNER et al., 2007a; DINIZ et al., 2014), dificultando o reconhecimento da hipovolemia nestes pacientes. Apesar dos relatos demonstrando que o VPP e VVS se elevam durante a hemorragia em algumas circunstâncias, estes parâmetros também podem não se alterar durante a hemorragia com o uso concomitante de vasopressores (BOUCHACOURT, RIVA, GRIGNOLA, 2013; DINIZ et al., 2014).

Enquanto os marcadores dinâmicos de pré-carga podem não reconhecer a hemorragia, o advento recente da monitoração do débito cardíaco

através da técnica de termodiluição transpulmonar (DC_{TDP}) possibilitou monitorar índices volumétricos de pré-carga [volume diastólico final global (GEDV) e do volume sanguíneo intra-torácico (ITBV)] (WIESENACK et al., 2001; HOFER et al., 2005; KIEFER et al., 2012). O ITBV pode refletir o volume circulatório em pacientes humanos gravemente enfermos (LICHTWARCK-ASCHOFF, ZERAVIK, PFEIFFER, 1992), podendo ainda auxiliar na estimativa das perdas sanguíneas intraoperatórias, facilitando assim o reconhecimento precoce de estados hemorrágicos, antes que os sinais de choque circulatório se tornem evidentes com a progressão da perda sanguínea (PREISMAN et al., 1997). O GEDV parece ser um índice específico de pré-carga, uma vez que este parâmetro se eleva concomitantemente a elevações do VS induzidas pela expansão volêmica, enquanto que esta variável não se altera durante elevações do VS induzidas por agentes inotrópicos (dobutamina) (MICHARD et al., 2003). Em suínos a hemorragia seguida por reposição volêmica com colóide induziu redução seguida por elevação significativa do GEDV e ITBV, sem causar alterações na VVS (RENNER et al., 2007b). Estes resultados sugerem que os marcadores volumétricos podem ser mais úteis que os marcadores dinâmicos de pré-carga no reconhecimento de indivíduos posicionados na porção ascendente da curva de Frank-Starling devido à hemorragia (RENNER et al., 2007b).

Tendo-se em vista as controvérsias na utilidade dos marcadores dinâmicos e volumétricos de pré-carga para o reconhecimento de estados de hemorragia aguda, o presente estudo objetivou comparar índices volumétricos (GEDV e ITBV) e dinâmicos de pré-carga (VPP e VVS) no reconhecimento da hipovolemia moderada (remoção de 20% do volume sanguíneo) seguida pela reposição volêmica com sangue autólogo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. AVALIAÇÃO DA RESPONSABILIDADE VOLÊMICA

Técnicas de monitoração hemodinâmica estão mudando e evoluindo de forma constante com o advento de novas tecnologias que prometem ser menos invasivas no tratamento de pacientes gravemente enfermos. Alguns destes monitores hemodinâmicos incorporam novos métodos avaliação da pré-carga cardíaca. A monitoração da pré-carga é um instrumento essencial na avaliação da responsividade volêmica, permitindo determinar quando é necessário o uso de fluidos no tratamento de um paciente hemodinamicamente instável, ou quando, de forma contrária, a expansão volêmica deve ser evitada e outras terapias devem ser instituídas (exemplo: administração de inotrópicos e vasopressores) (MARIK et al., 2009; MICHARD, TEBOUL 2000).

Da mesma forma que a administração de fluidos em quantidade insuficiente está associada a maior morbidade e mortalidade, a administração excessiva de fluidos também pode resultar em complicações e morte (MICHARD, TEBOUL, 2000). Estados de hipervolemia resultam em aumento da demanda do sistema cardiovascular, comprometendo o desempenho do ventrículo esquerdo (VE), e favorecendo o desenvolvimento de isquemia miocárdica (MICHARD, TEBOUL, 2000). Outra consequência óbvia do excesso de fluidos no espaço intravascular é o aumento da pressão hidrostática na circulação venosa, o qual favorece o extravazamento de água e pequenas moléculas coloidais para o interstício, com consequente formação de edema periférico e pulmonar (MICHARD, TEBOUL, 2000).

2.2. PARÂMETROS HEMODINÂMICOS EMPREGADOS NA AVALIAÇÃO DA RESPONSABILIDADE VOLÊMICA

2.2.1. Termodiluição transpulmonar e análise do contorno da onda de pulso

A monitoração do DC através da termodiluição transpulmonar (DC_{TDP}) é uma técnica que permite a mensuração de diversos parâmetros hemodinâmicos que contribuem para guiar decisões terapêuticas no paciente em estado grave (SAKKA, REUTER, PEREL, 2012). Concomitantemente à mensuração intermitente do DC_{TDP} , a análise da curva de termodiluição transpulmonar permite obtenção de índices volumétricos de pré-carga [volume diastólico final global (GEDV) e volume sanguíneo intra-torácico (ITBV)] e de uma estimativa da água contida no espaço extravascular das áreas perfundidas dos pulmões (EVLW) (REUTER et al., 2010; LITTON, MORGAN 2012; MARIK, 2014). Como a técnica de termodiluição transpulmonar requer a cateterização de uma artéria central (geralmente a artéria femoral), esta é considerada menos invasiva quando comparada ao cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz) (REUTER et al., 2010).

O sistema “*pulse contour cardiac output*” (PiCCO®) permite a monitoração do DC de forma intermitente (DC_{TDP}) e contínua, através da análise do contorno da onda de pulso arterial (DC_{ACP}). Para determinar o DC_{TDP} , o indicador térmico [geralmente solução salina isotônica resfriada ($< 8^{\circ}C$)], é injetado através de um cateter venoso central. O indicador se dilui com o sangue e percorre a circulação pulmonar e sistêmica até ser detectado na extremidade distal do cateter posicionado em uma artéria central (geralmente artérias femoral ou braquial em humanos), gerando assim, a curva de termodiluição (integral do ΔT em função do tempo) e permitindo o cálculo do DC_{TDP} através da equação de Stewart-Hamilton (KIEFER et al., 2012; SAKKA, REUTER, PEREL, 2012; LITTON, MORGAN, 2012; MARIK, 2014) (Figura 1).

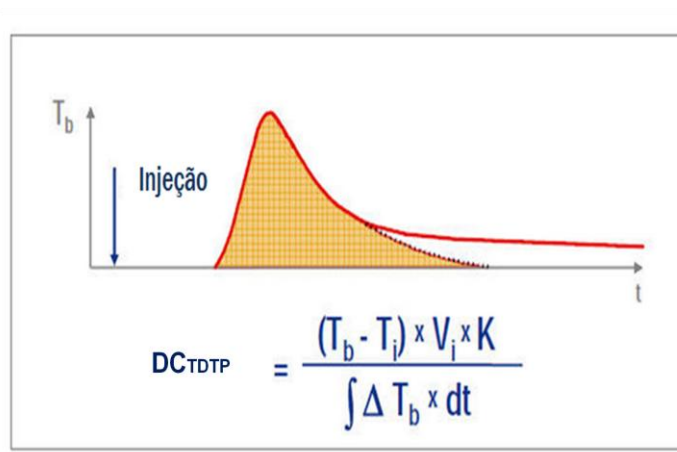


Figura 1. Representação gráfica da equação matemática modificada de Stewart-Hamilton.

DC_{TDTP}: débito cardíaco por termodiluição transpulmonar.

T_b: temperatura do sangue; **T_i:** temperatura do indicador; **V_i:** volume do indicador injetado; **∫ΔT_b x dt:** área sob a curva de termodiluição; **k:** constante. Adaptado de "Train the Trainer Folder. PiCCO-Technology® 2009"

O tempo transcorrido entre o momento da injeção do indicador térmico e o momento da detecção deste indicador pelo sensor de temperatura (tempo de surgimento da curva de termodiluição) é maior com a técnica transpulmonar (PiCCO®) em relação a técnica de termodiluição pulmonar (Swan-Ganz). Esta diferença decorre da maior distância que o indicador térmico percorre na circulação até chegar o local de mensuração do ΔT com o emprego da termodiluição transpulmonar (artéria femoral ou braquial) em relação a termodiluição pulmonar (artéria pulmonar). Devido à distância relativamente longa percorrida pelo sinal térmico, a termodiluição transpulmonar pode estar associada a uma maior perda do sinal térmico resfriado, com consequente redução da área sob a curva de termodiluição. Como o DC é inversamente proporcional à área sob a curva de termodiluição (equação de Stewart-Hamilton), à técnica transpulmonar tende superestimar os valores de DC em comparação à técnica pulmonar (REUTER et al., 2010; GAROFALO et al., 2015).

Para se minimizar a tendência da técnica transpulmonar em superestimar o DC medido pela técnica pulmonar devido à perda de indicador térmico, os volumes de solução resfriada empregados para mensuração do DC_{TDTP} são maiores que os volumes que seriam empregados em pacientes com a mesma massa corpórea para mensuração do débito cardíaco através da técnica de termodiluição pulmonar (DC_{TDP}). Enquanto em humanos adultos pode-se empregar até 10 mL de solução resfriada para obtenção de medidas acuradas de DC_{TDP} , no caso da técnica transpulmonar o volume recomendado é de 15 mL de solução resfriada (SAKKA et al., 1999; BÖCK et al., 1989). Em cães de médio porte (20-30 kg), tanto o emprego de 5 como de 10 mL de solução salina isotônica resfriada ($\leq 5^{\circ}\text{C}$) para mensuração do DC_{TDTP} , resultaram em precisão aceitável (erro percentual $\leq 20\%$) e boa habilidade rastreamento de mudanças no DC estimado pelo padrão ouro clínico (DC_{TDP}) (GAROFALO et al., 2016).

Além de medidas intermitentes de DC_{TDTP} , o sistema PiCCO® fornece estimativas contínuas do VS e DC por meio da análise de contorno de pulso (VS_{ACP} e DC_{ACP} , respectivamente). Tais parâmetros são estimados através de um algoritmo específico de análise da porção sistólica da onda de pressão arterial invasiva (algoritmo de Wesseling) após a calibração do sistema com a mensuração direta do DC_{TDTP} (LITTON, MORGAN, 2012; GÖDJE et al., 2002). (Figura 2). Com base nas estimativas do VS_{ACP} obtidas a cada onda de pressão arterial, o monitor também fornece os valores de variação do volume sistólico (VVS), o qual é um índice dinâmico de pré-carga.

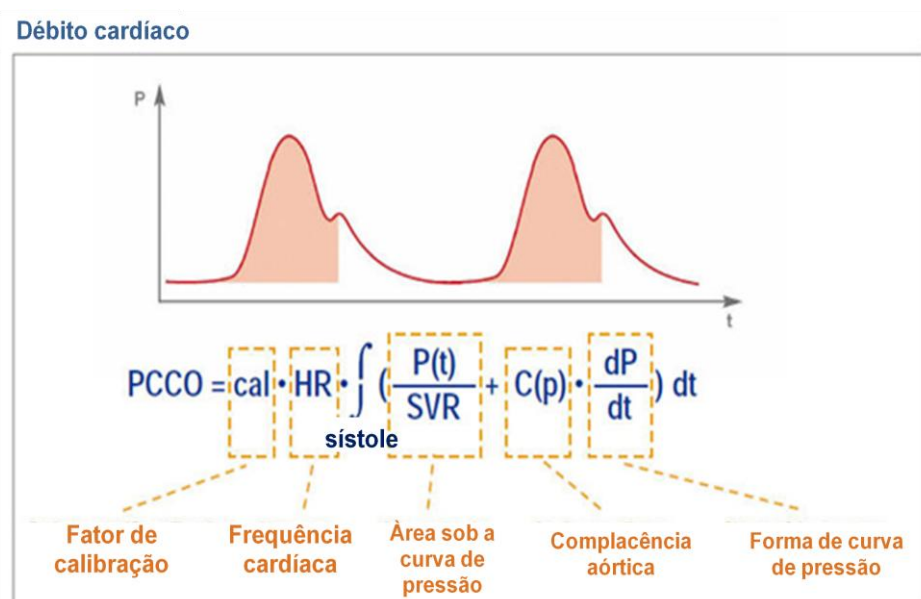


Figura 2. Cálculo do débito cardíaco contínuo (PCCO) através do sistema PiCCO® de análise do contorno da onda de pulso arterial. Adaptado de Gödje et al., 2002.

Há controvérsias com relação à acurácia e precisão das estimativas do DC fornecidas pela tecnologia de análise de contorno de pulso. Embora vários estudos tenham reivindicado DC_{ACP} que este sistema apresenta concordância aceitável em relação ao DC estimado pela termodiluição pulmonar e transpulmonar (LEMSON et al., 2008; POULX et al., 2011, MORGAZ et al., 2014), outros estudos demonstram que o DC_{ACP} é uma estimativa imprecisa do DC mensurado pelo padrão ouro clínico, quando há variações no formato da onda de pressão arterial associadas à estados de vasodilatação e vasoconstrição (YAMASHITA et al., 2008; GAROFALO et al., 2016).

2.3. ÍNDICES DE PRÉ-CARGA

A pré-carga representa o grau de distensão das fibras miocárdicas no final da diástole. De acordo com a lei de Frank-Starling, quanto maior a distensão das fibras miocárdicas, maior a sua força contrátil e maior o VS, dentro de certos limites (VINCENT, 2008). A pré-carga depende principalmente do grau de preenchimento das câmaras ventriculares durante a diástole e de acordo com a lei de Frank-Starling, incrementos na distensão das fibras

miocárdicas aumentam o volume sistólico/contratilidade miocárdica até um determinado ponto (VINCENT, 2008).

2.3.1. Índices estáticos de pré-carga

A monitoração da pressão venosa central (PVC) através de um cateter venoso central, bem como da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) com o emprego do cateter de artéria pulmonar, proporcionam estimativas da pré-carga no lado direito e esquerdo do coração, respectivamente (KUMAR et al., 2004; MELTZER, 2014). Entretanto, tanto a PVC e POAP estimam apenas a pressão de enchimento das câmaras cardíacas, a qual é apenas um dos determinantes da pré-carga. Uma vez que o grau de distensão das fibras miocárdicas no final da diástole apresenta uma interação dinâmica com o volume sistólico, de acordo com a lei de Frank-Starling, a PVC e POAP vêm recebendo a denominação de índices estáticos de pré-carga, pois não possibilitam a determinação do posicionamento relativo de um indivíduo na curva de Frank-Starling (MICHARD, 2005; MELTZER, 2014).

Tendo-se como meta da administração de fluidos o incremento do DC/VS através do aumento da pré-carga, revisões sistemáticas da literatura demonstraram que os índices estáticos de pré-carga são inadequados para prever a resposta a carga volêmica e não devem ser empregados isoladamente para guiar a fluidoterapia em pacientes gravemente enfermos (MARIK, BARAM, VAHID, 2008; MARIK, CAVALLAZZI, 2013). A PVC e POAP são altamente dependentes de condições fisiológicas e patológicas (complacência ventricular, pressão extramural, sepse, isquemia, uso de fármacos vasoativos, hipertrofia muscular) (PINSKY, PAYEN, 2005), e podem ser úteis como guia para administração de fluidos somente quando seus valores são marcadamente reduzidos (Ex: PVC < 0 mmHg e POAP < 5 mmHg) ou elevados (PVC > 12 mmHg e POAP > 15 mmHg) ou quando alterações nestes índices estão associadas à alterações de outras variáveis (ex: pressão arterial e frequência cardíaca), sugestivas da necessidade ou não de expansão

volêmica (MARIK, MONNET, TEBOUL, 2011; SIEGENTHALER, BENDJELID, 2014).

2.3.2. Índices dinâmicos de pré-carga

O mecanismo de Frank-Starling (Figura 3) descreve a relação curvilínea entre volume sistólico e pré-carga cardíaca, onde o coração é considerado responsivo a expansão volêmica quando os ventrículos estão posicionados na área de pré-carga dependência (MICHARD, TEBOUL, 2000).

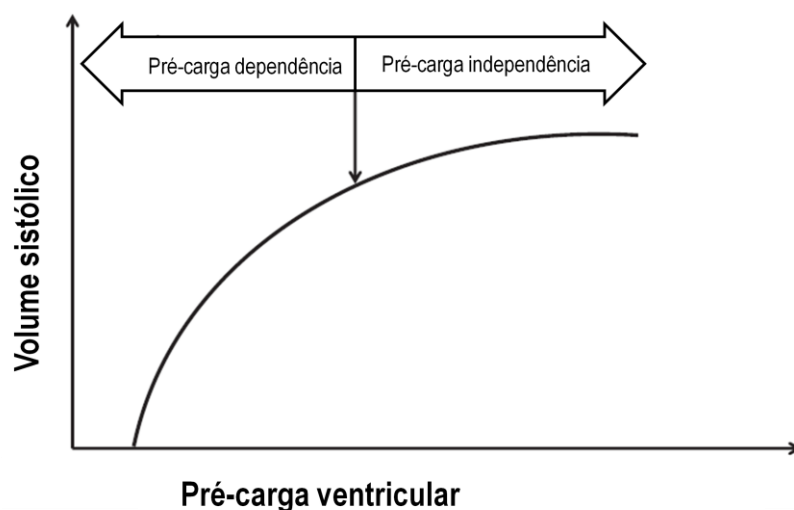


Figura 3. Representação esquemática da curva de Frank-Starling relacionando a pré-carga ventricular ao volume sistólico.

Aumentos na pré-carga resultam em aumentos do volume sistólico (zona de pré-carga dependência) quando o indivíduo encontra-se na porção ascendente da curva. Quando o indivíduo encontra-se na porção achatada da curva (zona de pré-carga independência), aumentos adicionais na pré-carga não resultam em aumento significativo do volume sistólico. Adaptado de Siegenthaler et al. 2014.

O aumento da pressão intratorácica induzido pela ventilação mecânica reduz de forma intermitente o retorno venoso para o coração direito a cada movimento respiratório. Tais reduções cíclicas, por sua vez, resultam em oscilações do VS (MICHARD, 2005; HOFER, CANNESSON, 2011). Tendo-se

em vista que as oscilações do VS durante a ventilação mecânica refletem a interação dinâmica entre as pressões de enchimento das câmaras cardíacas e os volumes ventriculares no final da diástole, os índices dinâmicos de pré-carga são assim denominados porque seus valores refletem a oscilação na pré-carga causada pela interação coração-pulmão durante a ventilação mecânica e porque são capazes de identificar o posicionamento relativo de um paciente na curva de Frank-Starling (Figura 3) (MICHARD, 2005; HOFER, CANNESSON, 2011).

Em pacientes cujos corações estejam operando na região ascendente da curva de Frank-Starling, haverá maior oscilação do VS durante a ventilação mecânica, com consequente elevação dos índices dinâmicos de pré-carga acima de um determinado limiar (MARIK, MONNET, TEBOUL, 2011) (Figura 3). Por outro lado, em indivíduos situados na porção achatada da curva de Frank-Starling, os índices dinâmicos de pré-carga estarão relativamente baixos devido a menor oscilação do VS induzida pela ventilação mecânica nesta condição (MARIK, MONNET, TEBOUL, 2011).

Variação do volume sistólico

A redução intermitente do VS ocasionada a cada ciclo respiratório durante a ventilação mecânica resulta em redução da área sob a porção sistólica da onda de pressão arterial (Figura 4). Portanto com o emprego do sistema PiCCO® onde são fornecidas estimativas do VS a cada batimento cardíaco com base na análise da onda de pressão arterial (VS_{ACP}), pode-se estimar a variação do volume sistólico de acordo com a fórmula (RENNER et al., 2008):

$$VVS (\%) = (VS_{\max} - VS_{\min}) / VS_{\text{médio}}$$

Onde: $VS_{\max}$ = volume sistólico máximo, geralmente obtido durante a fase inspiratória da ventilação mecânica; $VS_{\min}$ = volume sistólico mínimo, geralmente obtido durante a fase expiratória da ventilação mecânica; $VS_{\text{médio}} = VS_{\max} + VS_{\min} / 2$.

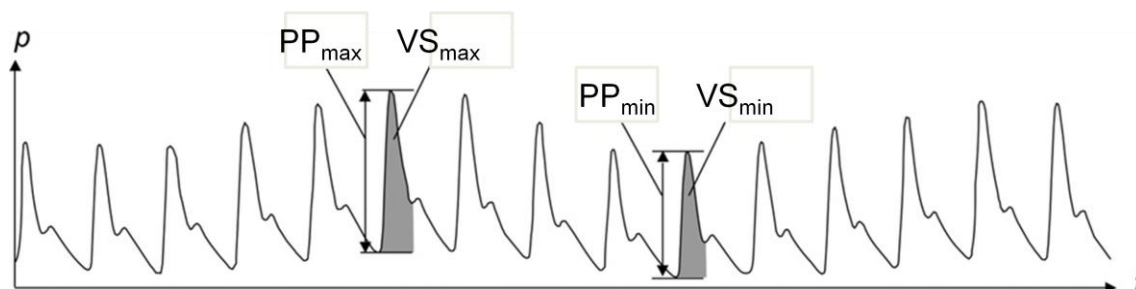


Figura 4. Oscilação da onda de pressão arterial invasiva causada pela ventilação mecânica.

Para o cálculo da variação do volume sistólico (VVS), o algoritmo identifica as áreas hachuradas correspondentes porção sistólica da onda de pressão arterial correspondentes ao volume sistólico máximo (VS_{max}) e mínimo (VS_{min}). Para o cálculo da variação da pressão de pulso (VPP) o algoritmo identifica a pressão de pulso máxima (PP_{max}) e mínima (PP_{min}). Notar que as ondas de pressão correspondentes PP_{min} coincide com a VS_{min} (o mesmo ocorre com a PP_{max} e VS_{min}). Adaptado de HOFER, CANNESSON 2011.

A VVS se encontra significativamente elevada em indivíduos que se encontram na região de pré-carga dependência da curva de Frank-Starling e valores de VVS acima de 12% são capazes de discriminar pacientes onde aumentos substanciais no DC/VS irão ocorrer em resposta à uma carga volêmica (MARIK et al., 2009).

Muito embora a técnica de análise de contorno de pulso venha sendo questionada devido à sua imprecisão para estimar o DC obtido por técnicas de termodiluição (YAMASHITA et al. 2008; GAROFALO et al., 2016), a VVS derivado da análise de contorno de pulso é um índice com sensibilidade e especificidade comparável a de outros índices dinâmicos de pré-carga (Ex: VPP) (MICHARD, TEBOUL 2002; MARIK et al., 2009).

Variação da pressão de pulso

O valor VPP, de forma similar a VVS, representa a diferença percentual entre o valor máximo e mínimo da pressão de pulso, de acordo com a fórmula (RENNER et al., 2008):

$$\text{VPP (\%)} = (\text{PP}_{\text{max}} - \text{PP}_{\text{min}}) / \text{PP}_{\text{média}}$$

Onde: PP_{max} = pressão de pulso máxima, geralmente obtido durante a fase inspiratória da ventilação mecânica; PP_{min} = pressão de pulso mínima, geralmente obtido durante a fase expiratória da ventilação mecânica; $\text{PP}_{\text{média}} = \text{PP}_{\text{Max}} + \text{PP}_{\text{min}} / 2$.

De forma similar a VVS, valores elevados de VPP também sugerem que o indivíduo se encontra na região ascendente da curva de Frank-Starling, onde aumentos na pré-carga induzidos pela expansão volêmica resultarão em incrementos no DC/VS (BERKENSTADT et al., 2005; DE BACKER et al., 2005; MARIK et al., 2009; MICHARD, TEBOUL, 2000). Em humanos, valores de VPP acima de 13% são capazes de prever responsividade à fluidoterapia (MARIK et al., 2009).

O sistema PiCCO® fornece o cálculo da VVS e VPP a partir dos valores médios dos últimos 4 valores mínimos e máximos de VS_{ACP} e de pressão de pulso registrados no período de 30 segundos (RENNER et al., 2008). Entretanto, a VPP é um parâmetro de maior facilidade de aplicação clínica, uma vez que para sua monitoração há a necessidade apenas de monitor de pressão arterial com algoritmo para o cálculo da VPP.

2.3.3. Índices volumétricos de pré-carga:

Com o advento da termodiluição transpulmonar a partir da década de 90, tornou-se possível monitorar os índices volumétricos de pré-carga, sem a necessidade de ecocardiografia. Com base na análise da área sob a curva de termodiluição transpulmonar, obtém-se o volume diastólico final global (GEDV) e o volume sanguíneo intra-torácico (ITBV), os quais em conjunto com outras variáveis hemodinâmicas fornecem informações importantes para terapias dirigidas a manter e otimizar a função cardíaca (SAKKA, REUTER, PEREL, 2012; MARIK, 2014).

De forma simultânea à geração da curva de termodiluição para obter o DC, o monitor de TDTP fornece o tempo de trânsito médio ou **MTT**, definido como o tempo entre a injeção do indicador (no cateter venoso central) e o momento no qual a metade do indicador passou pelo ponto de detecção (aorta distal), ou seja, a detecção da mudança da temperatura do indicador. A multiplicação do DC pelo **MTT** gera o volume de distribuição do indicador térmico ou **ITTV** (volume termal intratorácico total).

$$\text{ITTV: MTT} \times \text{DC}$$

Além do MTT e do ITTV, o monitor de TDTP também calcula o **DST** ou tempo de declínio exponencial (sendo proporcional ao volume de distribuição da maior câmara cardíaca, representada pela circulação pulmonar), parâmetro que quando multiplicado pelo DC obtém-se o **VPT** (volume termal pulmonar), o qual representa o volume de sangue pulmonar (LITTON, MORGAN 2012).

$$\text{VPT: DST} \times \text{DC}$$

A diferença entre estes parâmetros (ITTV e VPT) permite estimar o volume diastólico das quatro câmaras cardíacas ou volume diastólico final global (**GEDV**).

$$\text{GEDV: ITTV-VPT}$$

A soma do volume das quatro câmaras cardíacas e o volume de sangue pulmonar, ou seja, GEDV e VPT representa o **ITBV** (volume sanguíneo intra-torácico). A relação entre GEDV e VPT é constante, sendo que o valor do GEDV é quatro vezes superior, estimando todo o sangue contido dentro do tórax (RENNER, SCHOLZ, BEIN, 2013; KIEFER et al., 2012).

$$\text{ITBV: GEDV} \times 1,25$$

Já a **EVLW** (água pulmonar extravascular) é correlacionada com o volume térmico extravascular dos pulmões, sendo que valores altos podem indicar excesso de volume no parênquima pulmonar.

$$\text{EVLW: ITTV-ITBV}$$

Índices volumétricos de pré-carga são mensurados pela técnica de termodiluição transpulmonar aparentam ser mais úteis para avaliar a resposta a carga de fluido quando comparados aos índices dinâmicos e estáticos (PREISMAN et al., 1997, RENNER et al., 2007b). O GEDV se eleva quando há elevação do DC decorrente de carga volêmica (MICHARD et al., 2003). Por outro lado, o este índice volumétrico de pré-carga não se eleva quando o DC se eleva através do emprego de inotrópicos positivos (dobutamina), sugerindo que o GEDV é sensível capaz de identificar aumentos no DC decorrentes de aumentos da pré-carga (MICHARD et al., 2003).

Estudos sugerem que o ITBV independe de variações na pressão intratorácica e complacência ventricular, sendo considerado melhor índice de pré-carga em comparação a PAOP, principalmente em pacientes sob ventilação mecânica com pressão positiva (LICHTWARCK-ASCHOFF, ZERAVIK, PFEIFFER, 1992).

3. OBJETIVOS E HIPÓTESE

O presente estudo objetiva comparar índices volumétricos (GEDV e ITBV) e dinâmicos de pré-carga (VPP e VVS) no reconhecimento da hipovolemia moderada (remoção de 20% do volume sanguíneo) seguida pela reposição volêmica com sangue autólogo.

Formulou-se a hipótese que tanto o GEDV como o ITBV seriam indicadores mais confiáveis do status volêmico que o VPP e VVS durante estados de hipovolemia moderada seguida pela reposição volêmica (RENNER et al, 2007b).

4. REFERÊNCIAS CAPÍTULO I

BERKENSTADT, H; FRIEDMAN, Z, PREISMAN, S; KEIDAN D, LIVINGSTONE; PEREL A. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *Brit J Anaesth* v.94 n.6, p. 721-726, 2005.

BÖCK, J; BACKER, B; MACKERSIE, R; TRANBAUGH, R; LEWIS, F. Cardiac output measurement using femoral artery thermodilution in patients. *J Crit Care*. v. 4, n. 2, p. 106-111, 1989.

BOUCHACOURT, J; RIVA, J; GRIGNOLA, J. The increase of vasomotor tone avoids the ability of the dynamic preload indicators to estimate fluid responsiveness. *BMC Anesthesiology*. v.13, n.41, p. 1-9, 2013.

DE BACKER, D; HEENEN, S; PIAGNERELLI, M; KOCH, M; VINCENT, J. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. v. 31, p. 517-523, 2005.

DINIZ, M; TEIXEIRA-NETO, F; CÂNDIDO, T; ZANUZZO, F; TEIXEIRA, L; KLEIN, A; NASCIMENTO, P; Effects of dexmedetomidine on pulse pressure variation changes induced by hemorrhage followed by volume replacement in isoflurane-anesthetized dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. v. 24, n. 6, p. 681-692, 2014.

GANZ, W; SWAN, F. Measurement of blood flow by thermodilution. *The American J of Cardiology*. v. 29, p. 241-246, 1972.

GAROFALO, N; TEIXEIRA-NETO, F; RODRIGUES, J; CEREJO, S; AGUIAR, A; BECERRA-VELÁSQUEZ, D. Concordância entre o débito cardíaco estimado através das técnicas de termodiluição transpulmonar e da análise de contorno de pulso e a técnica de termodiluição de artéria pulmonar em cães

anestesiados com isoflurano. [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, "Júlio de Mesquita Filho"; 2016.

GÖDJE, O; HÖKE, K; GOETZ, A; FELBINGER, T; REUTER, D; REICHART, B; FRIEDL, R; HANNEKUM, A; PFEIFFER U. Reliability of a new algorithm for continuous determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit care med.* v. 30, n. 1, p. 52-58, 2002.

HOFER, C; MÜLLER, S; FURRER, L; KLAGHOFER, R; GENONI, M; ZOLLINGER, A. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest.* v.128, p. 848-854, 2005.

HOFER C.; REX S.; GANTER M. Integrative approach for hemodynamic monitoring. *Perioperative hemodynamic monitoring and goal directed. Therapy: from theory to practice.* Chapter 13, section 3. p. 107-119, 2014.

KIEFER, N; HOFER, C; MARX, G; GEISEN, M; GIRAUD, R; SIEGENTHALER, N; HOEFT, A; BENDJELID, K; REX, S. Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters. *Critical care.* v.16, p. 1-11, 2012.

HOFER, C; CANNESSON, M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* v. 49, p. 59-65, 2011.

KUMAR, A; ANEL, R; BUNNEL, E; HABET, K; ZANOTTI S; MARSHALL, S; NEUMANN, A; ALI, A; CHEANG, M; KAVINSKY, C; PARRILLO, J. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volumen, cardiac performance, or the response to volumen infusión in normal subjects. v. 31, n. 3, p., 691-699, 2004.

LEMSON, J; BOODE, W; HOPMAN, J; SINGH, S; VAN DER HOEVEN J. Validation of transpulmonary thermodilution cardiac output measurement in a pediatric animal model. *Pediatric crit care med.* v. 9, n. 3, p. 313-319, 2008.

LICHTWARCK-ASCHOFF, M; ZERAVIK, J; PFEIFFER U. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* v. 18, p.142-147, 1992.

LITTON, E.; MORGAN M. The PiCCO monitor: a review. *Anaesth intensive care.* v. 40, p. 393-409, 2012.

MARIK, P; CAVALLAZZI, R; TAJENDER, V; HIRANI, A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A Systematic review of the literature. *Crit Care Med.* v.37, n. 9, p. 2642-2647, 2009.

MARIK, P. Invasive hemodynamic monitoring systems. Hemodynamic monitoring. *Perioperative hemodynamic monitoring and goal directed. Therapy: from theory to practice.* Chapter 15, section 3. p. 132-145, 2014.

MARIK P.; CAVALLAZZI R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An update meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit care med.* v. 41, n. 7, p. 1774-1781, 2013.

MARIK P.; BARAM M.; VAHID B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness?. A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest.* v. 134, n. 1, p. 172-178, 2008.

MARIK P.; MONNET X.; TEBOUL J. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of intensive care.* p. 1-9, 2011.

MELTZER , J. Goal directed therapy in the intensive care and emergency settings: what in the evidence?. *Perioperative hemodynamic monitoring and goal directed. Therapy: from theory to practice.* Chapter 4, 2014.

MICHARD, F; CHEMLA, D; RICHARD, C; WYSOCKI, M; PINSKY, M; LECARPENTIER, Y; TEBOUL, J. Clinical use of respiratory changes in arterial

pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respiratory Crit Care*. v. 159, p. 935-939, 1999.

MICHARD, F; ALAYA,S; ZARKA, V; BAHLOUL, M; ROCHARD, C; TEBOUL, J. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*. v. 124, n. 5, p. 1900-1908, 2003.

MICHARD, F; TEBOUL, J. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit care*. v.4, p. 282-289, 2000.

MICHARD,F; TEBOUL J. Predicting fluid responsiveness in UCI patients. A critical analysis os the evidence. *Chest*. v. 121, n. 6, p. 2000-2008, 2002.

MICHARD, F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology*. v. 103, n. 2, p.419-428, 2005.

MORGAZ J.; GRANADOS M.; MUÑOZ-RASCÓN P.; DOMINGUEZ J.; FERNÁNDEZ-SARMIENTO J.; GÓMEZ-VILLAMANDOS R.; NAVARRETE R. Comparison of thermodilution, lithium dilution, and pulse contour analyasis for the measurement of cardiac output in 3 different hemodynamic states in dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. v. 24, n. 5, p. 562-570, 2014.

PINSKY M.; PAYEN D. Functional hemodynamic monitoring, review. *Crit care*. v. 9, n. 6, p. 566-572, 2005.

POULX, F; LEMSON, J; CHOKER, G; TIBBY, S. Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis in critically ill children. *Pediatr crit care med*. v. 12, n. 4, 2011.

PREISMAN, S; PFEIFFER, U; LIEBERMAN N, PEREL A. New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med*. v. 23, p. 651-657, 1997.

RENNER J.; SCHOLZ J.; BEIN B. Monitoring cardiac function: echocardiography, pulse contour analysis and beyond. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* v. 27, p. 187-200, 2013.

RENNER J.; CAVUS E.; MEYBOHM P.; TONNER P.; STEINFATH M.; SCHOLZ J.; LUTTER G.; BEIN B. Stroke volume variation during hemorrhage and after fluid loading: impact of different tidal volumes. *Acta Anaesthesiol Scand.* v. 51, p. 538-544, 2007a.

RENNER J.; GRUENEWALD M.; BRAND P.; STEINFATH M.; SCHOLZ J.; LUTTER G.; BEIN B. Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* v. 21, n. 5, p. 650-654, 2007b.

RENNER J.; CAVUS E.; MEYBOHM P.; GRUENEWALD M.; STEINFATH M.; SCHOLZ J.; BOENING A.; BEIN B. Pulse pressure variation and stroke volume variation during different loading conditions in a paediatric animal model. *Acta Anaesthesiol Scand.* v. 52, p. 374-380, 2008.

REUTER D.; HUANG C.; EDRICH T.; SHERMAN S.; ELTZSCHIG H. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg.* V. 110, n. 3, p. 799-811, 2010.

SAKKA S.; REUTER D.; PEREL A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput.* v. 26, p. 347-353, 2012.

SAKKA, S.; REINHART, K.; MEIER-HELLMANN, A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med.* v. 25, p. 843-846, 1999.

SIEGENTHALER N.; BENDJELID K. Cardiovascular physiology applied to critical care and anesthesia. *Perioperative hemodynamic monitoring and goal directed. Therapy: from theory to practice.* Chapter 12, section 2. p. 95-105, 2014.

TRAIN THE TRAINER FOLDER. Advanced Hemodynamic Monitoring. PiCCO-Technology®. Theory and Practice. Pulsion medical systems Inc. 2009.

VINCENT, J. Understanding cardiac output. *Crit Care*. v. 12, n. 4, 174, 2008.

YAMASHITA, K; NISHIYAMA, T; YOKOYAMA T, et al. The effects of vasodilation on cardiac output measured by PiCCO. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. v. 22, p. 688-692, 2008.

WEISENACK, C; PRASSER, C; KEYL, C; RÖDİG, G. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. v.15, n.5, p. 584-588, 2001.

CAPÍTULO II

No capítulo II será apresentado o trabalho científico, organizado sob a forma exigida pelo periódico *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* (VAA). As normas de apresentação estão disponíveis no site:

[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)14672995/homepage/ForAuthors.html](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)14672995/homepage/ForAuthors.html)

COMPARAÇÃO ENTRE ÍNDICES DINÂMICOS E VOLUMÉTRICOS DE PRÉ-CARGA EM CÃES SUBMETIDOS À HEMORRAGIA MODERADA SEGUIDA DE REPOSIÇÃO VOLÊMICA

Nathalia Celeita-Rodríguez, Med Vet, MSc

Francisco J Teixeira-Neto, Med Vet, MSc, PhD

Natache A. Garofalo, Med Vet, MSc, PhD

Jéssica C. Rodrigues, Med Vet, MSc

Sofia A Cerejo, Med Vet, MSc

Miriely S Diniz, Med Vet, MSc

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brasil (Celeita-Rodríguez; Teixeira-Neto, e Garofalo); e do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brasil (Rodrigues, Cerejo, e Diniz).

Os autores declaram não ter conflito de interesses.

Endereço para correspondência para Francisco J Teixeira-Neto, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Distrito de Rubião Jr S/N, Botucatu, CEP 18618-000, SP, Brasil.

Objetivo: Avaliar os efeitos da perda moderada de sangue seguida por reposição volêmica (RV) no índice de volume sanguíneo intratorácico (ITBVI), índice do volume global diastólico final (GEDVI), variação da pressão de pulso (VPP) e variação do volume sistólico (VVS).

Delineamento experimental: Estudo prospectivo aleatorizado.

Animais: Sete cães da raça Pointer Inglês (20 a 31,2 kg).

Métodos: A anestesia foi mantida com sevoflurano sob ventilação mecânica no modo volume controlado com bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio. A concentração expirada de sevoflurano (ET_{sevo}), foi ajustada de forma a inibir alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial média (PAM) em resposta à estimulação nociceptiva ($< 20\%$ mudança relativa). As variáveis estudadas foram registradas no momento basal, após retirada de 14 a 16 mL/kg da volemia e após a RV com sangue autólogo.

Resultados: A anestesia foi mantida com $3,1 \pm 0,3\%$ de ET_{sevo} . Um animal discrepante (“outlier”) não foi incluído da análise estatística. A hemorragia diminuiu significativamente ($P < 0,05$) o índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS) e PAM em 20-25% dos valores basais (variações percentuais nos valores médios). A RV aumentou significativamente a PAM em relação aos valores registrados após hemorragia (31% de aumento); enquanto o IC e IS elevaram-se significativamente após a RV (29-30% acima dos valores basais). Após a hemorragia, o ITBVI e GEDVI se reduziram significativamente em 15% em relação aos valores basais; após a RV estas variáveis aumentaram significativamente em 21% em relação ao final da hemorragia. A diminuição relativa no ITBVI induzida pela hemorragia representou 10-44% do volume sanguíneo removido dos animais. Não houveram alterações significativas na VPP e VSS durante o estudo.

Conclusões e relevância clínica: Os índices volumétricos de pré-carga, mas não VPP e VVS, refletem mudanças no volume circulante induzidas pela hemorragia moderada seguida por RV. Porém, a elevada variabilidade interindividual nas mudanças do ITBVI e GEDVI induzidas por graus semelhantes de perda volêmica sugere que estes índices são imprecisos para se estimar a severidade da hemorragia aguda.

Palavras-chave: termodiluição transpulmonar, volume diastólico final global, volume sanguíneo intratorácico, variação da pressão de pulso, variação do volume sistólico.

INTRODUÇÃO

Estabelecer metas adequadas para guiar a administração de fluídos é um dos mais importantes paradigmas na anestesia e na terapia intensiva. A expansão volêmica até o incremento máximo do índice sistólico (IS) e/ou índice cardíaco (IC) é uma das metas a serem atingidas no tratamento de pacientes hemodinamicamente instáveis (Cannesson 2010). Neste contexto, as oscilações na pressão de pulso [variação da pressão de pulso (VPP)] e no volume sistólico [variação do volume sistólico (VVS)], induzidas pela ventilação mecânica, podem identificar a posição do indivíduo na curva de Frank-Starling e prever se um indivíduo é responsivo a administração de fluidos (Marik et al. 2009).

Muito embora a literatura afirme que a VPP e a VVS não são bons indicadores do status volêmico (Michard et al, 2007), modelos de hemorragia aguda em cães demonstram que estes índices podem se elevar significativamente após a hemorragia (Berkenstadt et al. 2005; Diniz et al. 2014). A diminuição significativa nos valores da VPP e da VVS após a reposição volêmica (RV) em cães com perda sanguínea aguda demonstrou que estes animais estavam posicionados na zona de pré-carga dependência da curva de Frank-Starling após a hemorragia (Berkenstadt et al. 2005; Diniz et al. 2014). Entretanto, a VPP pode apresentar falhas na identificação de estados hemorrágicos, uma vez que a perda sanguínea pode não causar aumento substancial na VPP, como já observado em algumas ocasiões (Renner et al. 2007; Diniz et al. 2014).

Com o recente desenvolvimento da tecnologia de mensuração do débito cardíaco através da termodiluição transpulmonar (DC_{TDP}) é possível que a monitoração de índices volumétricos de pré-carga [índice do volume diastólico global final (GEDVI)] e o índice do volume sanguíneo intratorácico (ITBVI)] (Lichtwarck-Aschoff et al. 1992; Preisman et al. 1997; Weisenack et al. 2001; Berkenstadt et al. 2005; Renner et al. 2007). O ITBVI pode refletir mudanças na volemia de pacientes humanos em estado grave (Lichtwarck-Aschoff et al.

1992) e em cães com hipovolemia causada por hemorragia (Preisman et al. 1997). O GEDVI parece refletir de forma precisa as alterações na pré-carga, uma vez que este parâmetro aumenta significativamente quando o volume sistólico aumenta secundariamente ao desafio volêmico, mas não se altera quando o volume sistólico aumenta em resposta a administração de inotrópicos positivos (Michard et al. 2003).

O presente estudo teve como objetivo comparar índices dinâmicos (VPP e VVS) e volumétricos (ITBVI e GEDVI) de pré-carga para monitorar alterações na volemia induzida por perda de sangue moderada (remoção de 20% do volume circulante estimado) seguida pela reposição volêmica (RV) com sangue autólogo em cães anestesiados. A hipótese do estudo foi que tanto o GEDVI como o ITBVI poderiam refletir melhor as alterações na volemia induzida por hemorragia moderada seguida pela RV do que os índices dinâmicos de pré-carga (VPP e VVS).

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética para o uso de animais da Universidade Estadual Paulista com o protocolo CEUA-89-2015. Foram utilizados sete cães da raça pointer inglês peso corpóreo entre 20,0-31,2 kg, idade entre 38-39 meses sendo cinco machos e duas fêmeas. A higidez dos animais foi certificada por meio de exame físico, exame laboratorial (hemograma, testes bioquímicos de função hepática e renal), hemogasometria e eletrólitos dentro dos valores de normalidade para espécie.

Instrumentação

Os animais foram mantidos em jejum alimentar por 12 horas com água *ad libitum* até o momento de indução da anestesia na manhã seguinte. A anestesia foi induzida com sevoflurano a 7% (Sevocris, Cristália, São Paulo, Brasil), administrado por meio de máscara facial, empregando-se fluxo de oxigênio de 4 L minuto⁻¹. Após intubação orotraqueal, os animais foram conectados a um circuito circular valvular (Dräger Primus, Drägerwerk AG &

Co, Lübeck, Alemanha) com reinalação parcial de gases (fluxo de oxigênio: 50 mL kg⁻¹ minuto⁻¹).

A temperatura corpórea (mensurada por um sensor posicionado no esôfago torácico) foi mantida acima de 37 °C com o emprego de um insuflador de ar aquecido (Warmtouch, Mallinkrodt Medical, Pleasanton, CA, USA). Um cateter 20G foi inserido na veia cefálica para administração de Ringer com lactato na taxa de 2mL kg⁻¹ hora⁻¹ durante a anestesia.

Os animais foram mantidos sob ventilação mecânica em modo volume controlado (12 mL kg⁻¹) com relação inspiração/expiração de 1/1,5. A frequência respiratória foi ajustada para manter valores de P_aCO₂ próximos a 45 mmHg (6.0 kPa). A concentração expirada de sevoflurano (ETs_{evo}) (Dräger Primus, Drägerwerk AG & Co) foi ajustada para manter um plano moderado de anestesia (ausência do reflexo palpebral e de esforços respiratórios espontâneos) até o final do preparo dos animais.

A frequência cardíaca foi obtida mediante a mensuração do electrocardiograma na derivação 2^a de Einthoven com a utilização de eletrodos adesivos nos coxins dos membros torácicos direito e esquerdo e membro pélvico esquerdo acoplado ao monitor multiparamétrico. Um cateter venoso central 18G de 13 centímetros de comprimento (Venoseld 331 208H, Intra Special Catheters, Rehlingen-Siersburg, Alemanha) foi introduzido na veia jugular e conectado ao transdutor de pressão (PX260, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) para mensuração da pressão venosa central (PVC) com o emprego de um monitor multiparamétrico (DX-2020 Monitor, Dixtal Biomédica, São Paulo, Brasil).

Introduziu-se na artéria femoral, a 2,5 cm de distância da prega inguinal, um cateter de termodiluição transpulmonar 3-F com sete centímetros comprimento). O lúmen do cateter da artéria femoral foi conectado a um segundo transdutor de pressão (PV8115, Pulsion Medical Systems, München, Alemanha) para mensuração da pressão arterial média (PAM). Todos os transdutores foram preenchidos com solução salina heparinizada (4 UI mL⁻¹) e nivelados na altura do coração. Foram realizados testes da onda quadrada,

obtida através da abertura do dispositivo de lavagem do transdutor, visando assegurar resposta dinâmica adequada do sistema. O sensor de temperatura posicionado na extremidade distal do cateter da artéria femoral foi ligado ao monitor multiparamétrico (módulo PiCCO®, Dixtal Biomédica) para o registro das mudanças na temperatura do sangue durante as mensurações do DC_{TDTP} .

O indicador térmico [5 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% refrigerada ($\leq 5\text{ }^{\circ}\text{C}$)] foi injetado no cateter venoso central para registro do DC_{TDTP} . A temperatura do indicador foi monitorada por um sensor de temperatura posicionado entre o cateter venoso central e a seringa contendo a solução de cloreto de sódio resfriada. Concomitantemente à mensuração do DC_{TDTP} , o ITBVI e GEDVI foram calculados a partir das curvas de termodiluição (Litton & Morgan, 2012). O GEDVI representa o volume diastólico final global das quatro câmaras cardíacas, enquanto o ITBVI representa o GEDVI mais o volume sanguíneo pulmonar (volume de sangue dentro do tórax). Para cada tempo, DC_{TDTP} , ITBVI e GEDVI foram mensurados em triplicata e os valores médios, obtidos a partir das três medidas repetidas, foram registrados para fins de análise.

A VPP e VVS foram obtidos através da análise do contorno da onda de pressão arterial (módulo PiCCO®). A VPP e SVV representam as mudanças cíclicas na pressão de pulso e no VS induzidas pela ventilação mecânica respectivamente. A cada batimento cardíaco ocorrem variações no VS exibidos pelo monitor através da análise da área sob a porção sistólica da onda de pressão arterial (Litton & Morgan, 2012).

A área de superfície corpórea (ASC) foi calculada através da fórmula: $ASC\text{ (m}^2\text{)} = \text{peso (gramas)}^{2/3} \times 10,1 \times 10^{-4}$. As variáveis hemodinâmicas foram calculadas conforme as fórmulas padrão:

- Índice cardíaco (IC, $\text{mL min}^{-1} \text{m}^{-2}$) = $DC_{TDTP} \times ASC^{-1}$
- Índice sistólico (IS, $\text{mL bat}^{-1} \text{m}^{-2}$) = $IC \times FC^{-1}$
- Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS, $\text{dinas segundo}^{-1} \text{cm}^{-5} \text{m}^{-2}$) = $79,9 \times (PAM - PVC) \times IC^{-1}$.

Amostras de sangue foram coletadas do cateter posicionado na artéria podal dorsal para mensuração de hematócrito, hemogasometria arterial e concentração de eletrólitos (pH/blood-gas analyzer model 348, Siemens Diagnostics, Halstead, UK).

Determinação da concentração expirada de sevoflurano que inibiu a resposta cardiovascular ao estímulo nociceptivo

Decorridos 10 minutos do fim da instrumentação, com valores de ET_{sevo} ajustados para promover um plano moderado de anestesia, administrou-se um estímulo nociceptivo com pinça hemostática recoberta com borracha no espaço interdigital do membro pélvico durante 10 segundos. Caso a FC e PAM elevassem em mais do 20% em relação aos valores registrados no período imediatamente anterior à estimulação, a ET_{sevo} foi aumentada em 0,2% e mantida neste valor por 10 minutos até a repetição da estimulação nociceptiva e outro espaço interdigital. Este procedimento foi repetido até a obtenção do valor de ET_{sevo} no qual que os valores de FC e PAM apresentassem elevação $\leq$ 20% em resposta a estimulação nociceptiva.

A concentração expirada de sevofluorano foi corrigida de acordo com a pressão barométrica ao nível do mar (760 mmHg), com o emprego da fórmula: ET_{sevo} ao nível do mar (vol%) = ET_{sevo} mensurado (vol%) X 680 mmHg (pressão barométrica no local) / 760 mmHg (pressão barométrica ao nível do mar).

Protocolo experimental

Decorridos dez minutos da última estimulação nociceptiva, induziu-se bloqueio neuromuscular através da administração intravenosa de atracúrio ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$, seguido por $0,3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$), (Tracur, Cristália, Itapira, Brasil), utilizando uma bomba de seringa (Digipump SR7x, Digicare, Boynton Beach, FL, EUA). A ET_{sevo} foi mantida nos valores que inibiram as respostas cardiovasculares à estimulação nociceptiva durante todo o experimento. O bloqueio neuromuscular foi monitorado a través do estímulo elétrico

“train-of-four” (Neuroestimulador E2107, BGE Médica, São Paulo, Brasil) administrado no nervo tibial.

Após coleta das variáveis cardiorrespiratórias, eletrólitos e hematócrito, no momento basal (BL), ato contínuo, iniciou-se a remoção de um total de 20% do volume sanguíneo (16 mL kg^{-1} , considerando-se o volume total do cão como 80 mL kg^{-1}) durante o período de 20 minutos, com o objetivo de induzir hipovolemia de forma progressiva. O sangue foi retirado a partir de um cateter introduzido na artéria podal e transferido imediatamente para uma bolsa de coleta de sangue contendo a quantidade adequada de CPDA (CPDA blood collection bag, JP Indústria Farmacêutica, Ribeirão Preto, Brasil). O volume sanguíneo foi dividido em 20 alíquotas, removidas minuto a minuto em seringas, até a obtenção do volume de 16 mL kg^{-1} ao final do período de 20 minutos. Para o controle do volume retirado a cada etapa, o volume de sangue da primeira seringa foi pesado em uma balança de precisão para o cálculo da relação peso / volume sanguíneo. A bolsa de coleta de sangue foi pesada durante todo o período de remoção do sangue e o volume retirado em cada seringa foi ajustado de forma a se obter o peso adequado. A hemorragia foi interrompida caso os valores de PAM diminuíssem para 35 a 40 mmHg e o volume retirado até este momento foi registrado.

Após a coleta das variáveis cardiorrespiratórias, eletrólitos e hematócrito, ao final da hemorragia (momento HV), iniciou-se a reposição volêmica (RV) com sangue autólogo. A RV foi finalizada durante um período de 20 minutos com o emprego uma bomba de infusão peristáltica (LP8x, Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, FL, USA). Ao final da reposição volêmica as variáveis cardiorrespiratórias, eletrólitos e hematócrito, foram novamente mensurados (momento HV).

Recuperação anestésica

Após do retorno de, no mínimo, 3 contrações em resposta ao estímulo elétrico no nervo tibial, foi administrado neostigmina ($0,03 \text{ mg kg}^{-1}$) e atropina ($0,03 \text{ mg kg}^{-1}$) pela via endovenosa. Após o retorno do animal a respiração

espontânea, foi interrompida a administração de sevoflurano para permitir a recuperação anestésica.

O tempo decorrido entre a indução da anestesia até a interrupção da administração de sevoflurano (duração total da anestesia) e o tempo entre a interrupção do sevoflurano até os animais serem capazes de permanecer em posição quadrupedal foram registrados. Administrou-se uma dose única de meloxicam pela via intravenosa ($0,2 \text{ mg kg}^{-1}$) para analgesia antes da extubação.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados com a utilização de um programa estatístico (Prism 6,02; GraphPad, San Diego, CA, EUA). A normalidade da distribuição das variáveis foi determinada pelo teste de Shapiro-Wilk e a presença de animais discrepantes (“*outliers*”) através do teste de Grubb. No caso da apresentação de dados significativamente discrepantes ($P < 0,05$) sobre as principais variáveis estudadas, os resultados do animal não foram incluídos na análise estatística. Os valores registrados no momento BL, após hipovolemia induzida pela hemorragia (HV) e após a reposição volêmica (RV) foram comparados com análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas e em seguida submetidos ao teste de comparação múltipla de Tukey ($P < 0,05$).

RESULTADOS

A ET_{sevo} ajustada para inibir a resposta cardiovascular a estimulação nociva foi $3,1 \pm 0,3\%$. O volume sanguíneo alvo (16 mL kg^{-1}) não foi removido em dois animais (14 e 15 mL kg^{-1}), pois os valores de PAM foram diminuídos para 35-40 mmHg.

Valores de IC e IS registrados após a HV em um animal foram identificados como significativamente discrepantes ($P < 0,05$) e as variáveis cardiovasculares deste animal são apresentados separadamente (Tabela 1).

Tabela 1: Registro de variáveis cardiovasculares de um cão anestesiado com sevoflurano sob a ventilação mecânica e bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio. Os parâmetros foram coletados no momento basal (BL), logo após a remoção de 16 mL Kg⁻¹ sangue (HV) e após reposição volêmica com sangue autólogo (RV).

Variável	Momento		
	BL	HV	RV
FC (batimentos min ⁻¹)	106	111	111
IC (L min ⁻¹ m ⁻²)	3.11*	3.07* [†]	4.31*
IS (mL batimento ⁻¹ m ⁻²)	29	28* [†]	39
PAM (mmHg)	74*	72*	76*
PVC (mmHg)	1	-2	1
IRVS (dynes segundo ⁻¹ cm ⁻⁵ m ⁻²)	1890	1915	1392
ITBVI (mL kg ⁻¹)	28	24	30*
GEDVI (mL kg ⁻¹)	15	19	23
VPP (%)	23	23	19
VVS (%)	23	27	21

*Valores acima da média $\pm$ 2 DP gerado pelo estudo da população (n = 7).

[†] Valor discrepante (teste de Grubb, $P < 0.05$)

A retirada de sangue diminuiu significativamente os valores médios de IC, IS e PAM em 20, 22 e 25% em relação ao momento BL (alteração percentual nos valores médios), respectivamente (Figura 1). A reposição volêmica aumentou o IC e IS em comparação ao momento basal (aumento de 30 e 29%, respectivamente) e ao momento HV (aumento de 61 e 60%, respectivamente). A PAM aumentou significativamente após a RV em comparação ao momento HV (aumento de 31%). Após a RV, houve diminuição significativa do IRVS em comparação ao momento BL (26% menor) e em comparação ao momento HV (22% menor). A PVC aumentou significativamente após a RV em comparação ao momento BL (aumento de 76%) e ao momento HV (aumento de 600%).

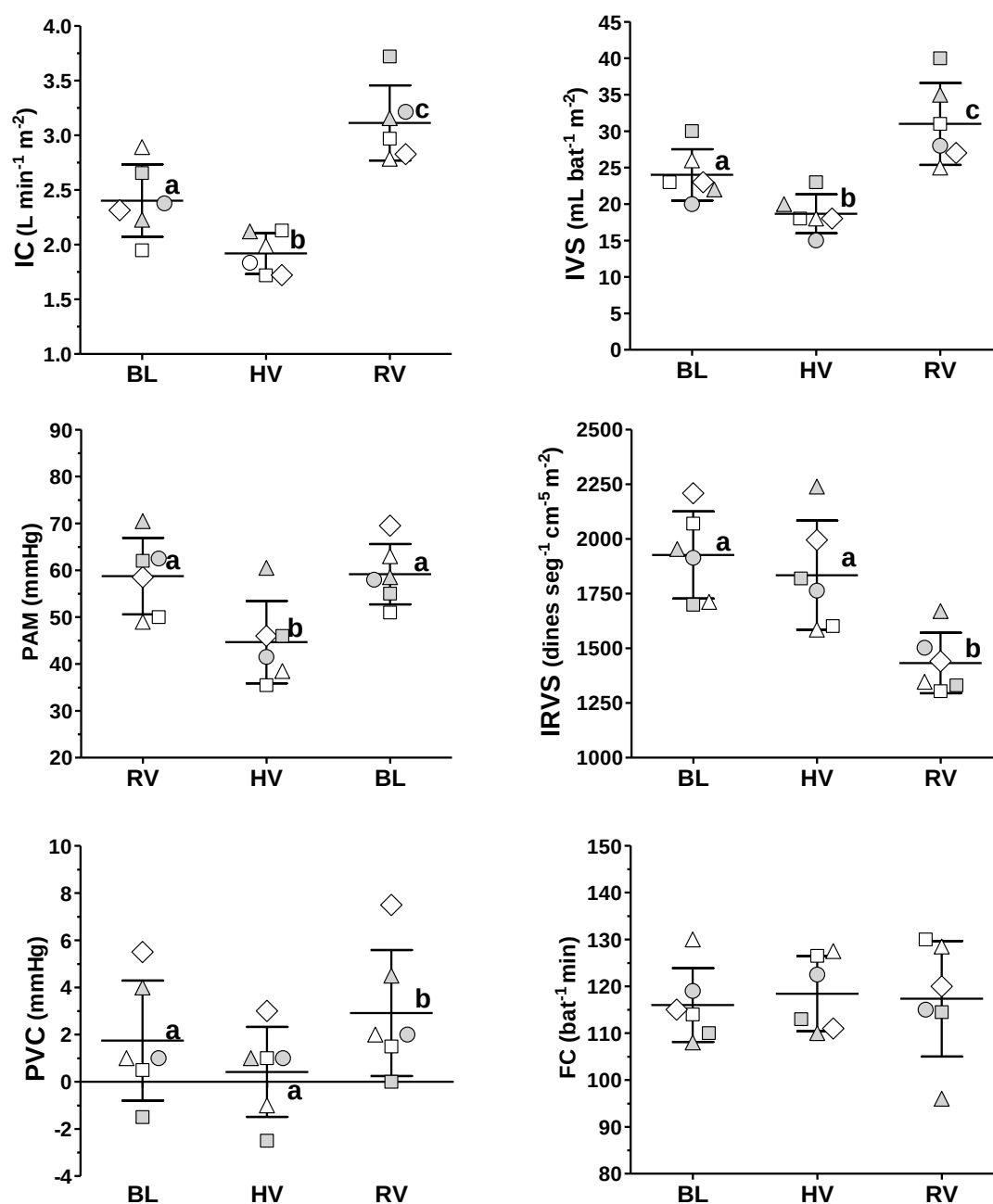


Figura 1: Registro de variáveis cardiovasculares em 6 cães anestesiados com sevoflurano sob ventilação mecânica e bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio. Os dados foram registrados no momento basal (BL), logo após a remoção de 14 - 16 mL Kg⁻¹ de sangue (HV) e após reposição volêmica com sangue autólogo (RV). IC: índice cardíaco; IS: índice sistólico; PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central; IRVS: índice de resistência vascular sistêmica; FC: frequência cardíaca. Os valores são apresentados como média $\pm$ DP e gráficos de dispersão (cada cão está representado por uma figura geométrica diferente).

^{a,b,c} Valores médios seguidos por letras diferentes são significativamente diferente um dos outros de acordo com o teste de comparação Tukey ($P < 0.05$).

A hemorragia (momento HV) causou diminuição significativa do ITBVI e GEDVI em relação ao momento BL (diminuição de 15% nos valores médios de ambas as variáveis); enquanto a RV aumentou significativamente o ITBVI e GEDVI em comparação ao momento HV (aumento de 21% nos valores médios de ambas as variáveis) (Figura 2, Tabela 2). Nenhuma alteração significativa foi observada para a VPP e VVS ao longo do estudo. As alterações absolutas no ITBVI e GEDVI (Δ ITBVI e Δ GEDVI) induzidas pela retirada de sangue [mediana (mínimo-máximo)] foram 3,4 (1,6–7,0) e 2,7 (1,3–5,5) mL kg⁻¹, respectivamente (Tabela 3).

Após a hemorragia e RV, o pH arterial diminuiu significativamente a partir do momento em BL. Após a retirada de sangue e após a RV, as concentrações plasmáticas de potássio se elevaram significativamente em relação momento basal. Um aumento significativo da P_aCO₂ em relação ao momento BL foi registrado após a RV. O hematócrito, P_aO₂, e excesso de bases no fluido extracelular (BE_{ecf}) não alteraram ao longo do estudo (Tabela 2).

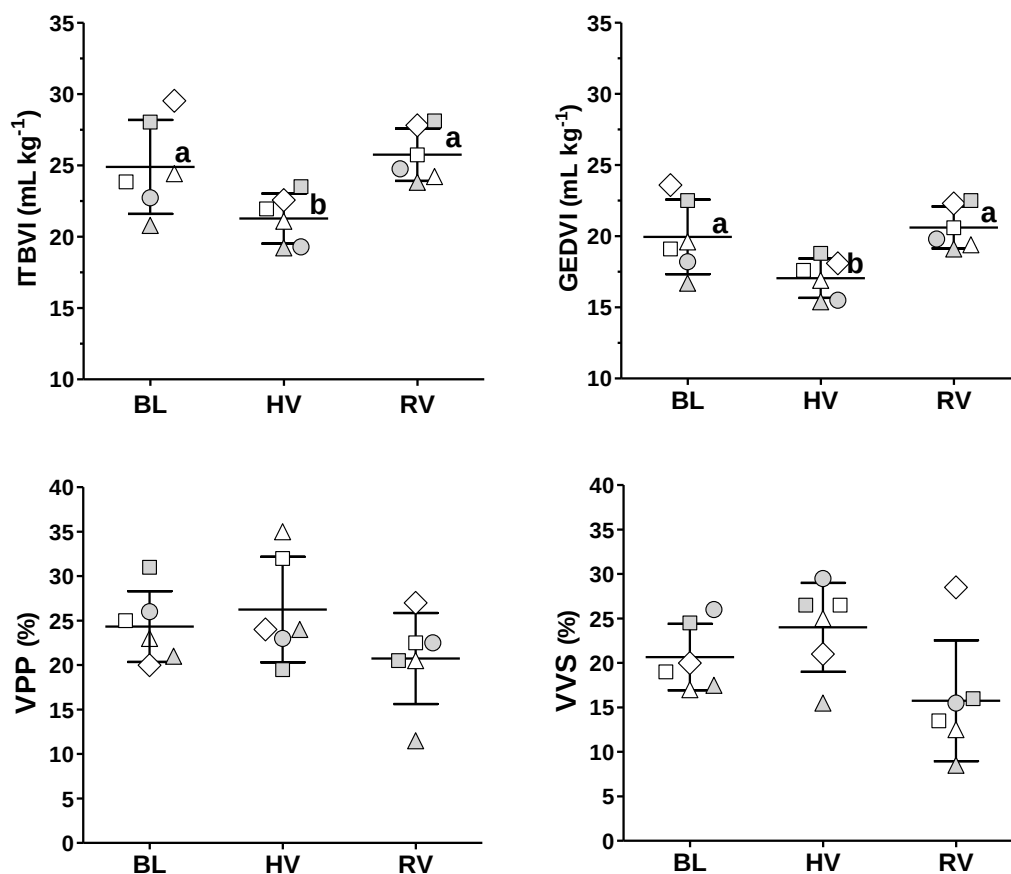


Figura 2: Índices volumétricos e dinâmicos de pré-carga registrados em 6 cães anestesiados com sevoflurano sob ventilação mecânica e bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio. Os dados foram registrados no momento (BL), logo após a remoção de 14 – 16 mL Kg⁻¹ de sangue (HV) e após reposição volêmica com sangue autólogo (RV). Os valores são apresentados como média $\pm$ DP e gráficos de dispersão (cada cão está representado por uma figura geométrica diferente).

^{a,b,c} Valores médios seguidos por letras diferentes são significativamente diferentes uns dos outros de acordo com o teste de comparação Tukey ($P < 0.05$).

Tabela 2: Índice de volume sanguíneo intratorácico (ITBVI), índice global diastólico final (GEDVI), hematócrito, hemogasometria arterial e concentração de eletrólitos plasmáticos em 7 anestesiados com sevoflurano submetidos a ventilação mecânica e bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio. As amostras foram coletadas no basal (BL), logo após a remoção de 14-16 mL Kg⁻¹ de sangue (HV) e após reposição volêmica com sangue autólogo (RV).

Variável	Momento		
	BL	HV	RV
ITBVI (mL m ⁻²)	722 ± 89 ^a	617 ± 35 ^b	748 ± 51 ^a
GEDVI (mL m ⁻²)	578 ± 71 ^a	494 ± 28 ^b	598 ± 40 ^a
Hematócrito (%)	42 ± 3	43 ± 3	43 ± 6
pH	7.31 ± 0.03 ^a	7.28 ± 0.02 ^b	7.27 ± 0.03 ^b
P _a CO ₂ (mmHg) [kPa]	43 ± 5 ^a [5.7 ± 0.7]	47 ± 5 ^{ab} [6.2 ± 0.6]	49 ± 4 ^b [6.6 ± 0.6]
P _a O ₂ (mmHg) [kPa]	469 ± 31 [62.5 ± 4.2]	469 ± 29 [62.5 ± 3.9]	469 ± 32 [62.5 ± 4.2]
BE _{ecf} (mmol L)	-4.9 ± 0.7	-5.1 ± 2.7	- 4.5 ± 1.0
Sódio (mmol L ⁻¹)	144.0 ± 0.6	143.1 ± 1.3	145.1 ± 2.9
Potássio (mmol L ⁻¹)	3.7 ± 0.3 ^a	4.5 ± 0.8 ^b	4.7 ± 1.0 ^b
Cloreto (mmol L ⁻¹)	122.7 ± 1.4	121.3 ± 2.3	121.1 ± 1.6

Potencial hidrogeniônico no sangue arterial (pH), pressão parcial arterial de dióxido de carbono (P_aCO₂), pressão parcial de oxigênio arterial (P_aO₂), e excesso de fluído de base extracelular (BE_{ecf}).

^{a,b,c} Valores médios seguidos por letras diferentes diferem significativamente entre si de acordo com o teste de Tukey ($P < 0.05$).

Tabela 3: Valores individuais de volume de sangue removido e reduções no índice de volume sanguíneo intratorácico (Δ ITBVI) e no índice de volume diastólico global final (Δ GEDVI) induzidas pela perda de sangue (diferença entre valores registrados antes e após a hemorragia) em 6 cães anestesiados com sevoflurano sob ventilação mecânica e bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio.

Peso corpóreo (kg)	Perda de sangue (mL kg⁻¹)	ΔITBVI (mL kg⁻¹) [% perda sanguínea]	ΔGEDVI (mL kg⁻¹) [%perda sanguínea]
28.7	16.0	1.6 [10%]	1.3 [8%]
30.8	16.0	3.4 [21%]	2.7 [17%]
24.6	15.0	3.3 [22%]	2.7 [18%]
20.0	13.6	1.9 [17%]	1.5 [11%]
25.6	16.0	7.0 [44%]	5.5 [34%]
23.0	16.0	4.5[28%]	3.7 [23%]

Complicações relacionadas à anestesia, duração da anestesia e dados da recuperação.

Dois animais apresentaram hipercalemia (intervalo de referência: 3,4 – 4,5 mmol L⁻¹) e receberam intervenções terapêuticas com o objetivo de diminuir o potássio plasmático para valores normais durante a anestesia. Estes animais não foram retirados da análise estatística, pois as intervenções foram realizadas após a coleta de dados no momento RV. O primeiro animal apresentou hipercalemia após a retirada de sangue e após a RV (potássio: 5,85 mmol L⁻¹ e 5,70 mmol L⁻¹, respectivamente). A glicemia do primeiro animal após a RV era de 43 mg dL⁻¹ (intervalo de referência: 75 – 110 mg dL⁻¹) e um bolus de 0,5 mL kg⁻¹ de dextrose a 50% foi administrado durante 15 minutos. A administração de dextrose aumentou a glicemia para 203 mmol L⁻¹, mas neste momento o potássio aumentou para 6,8 mmol L⁻¹. A anestesia foi interrompida após a administração da dextrose e o animal se recuperou sem intercorrências. A gasometria venosa realizada durante o período pós-anestésico nesse animal mostrou nenhuma anormalidade ácido-básica ou eletrolítica.

No segundo animal, o potássio plasmático aumentou para $6,0 \text{ mmol L}^{-1}$ com valores baixos de $\text{BE}_{\text{ecf}} -7,6 \text{ mmol L}^{-1}$ (intervalo de referência: -5 a 0 mmol L^{-1}) após a RV. A FC e PAM registradas imediatamente após a RV foi de $120 \text{ batimentos min}^{-1}$ e 58 mmHg , respectivamente. No entanto, 20 minutos após a RV, este animal apresentou bradicardia (FC: $49 \text{ batimentos min}^{-1}$) e hipotensão (PAM: 44 mmHg). Administrou-se atropina ($0,02 \text{ mg kg}^{-1}$, IV) e, 10 minutos após, administrou-se dextrose a 50% ($0,5 \text{ mL kg}^{-1}$) e bicarbonato de sódio (volume calculado para reposição de $1/3$ do déficit de bases) pela via IV durante 15 minutos. Paralelamente ao tratamento da hipercalemia, os valores de ET_{sevo} foram diminuídos de $3,5\%$ para $2,1\%$. A resposta à estimulação “*train-of-four*” no nervo tibial recuperou-se para permitir retorno respiração espontânea.

A bradicardia foi refratária a dois bolus consecutivos de atropina administrados com 5 minutos de intervalo e um terceiro bolus de $0,02 \text{ mg/kg}$ foi administrado enquanto as administrações de dextrose e bicarbonato de sódio estavam em curso. Vinte minutos após o primeiro bolus de atropina e após todos os fármacos do tratamento serem administrados, FC e PAM aumentaram para $129 \text{ batimentos min}^{-1}$ e 73 mmHg , respectivamente, mas o potássio permaneceu elevado ($6,9 \text{ mmol L}^{-1}$) apesar do aumento dos níveis de glicose plasmática (191 mg dL^{-1}) e ausência de acidose metabólica ($\text{BE}_{\text{ecf}}: 2,9 \text{ mmol L}^{-1}$). Não foram realizadas novas tentativa de diminuir os níveis de potássio plasmático e a reversão farmacológica do atracúrio foi realizada 40 minutos após a bradicardia ter sido identificada. A gasometria arterial durante a respiração espontânea com oxigênio puro mostrou acidose respiratória [pH: $7,21$; PaCO_2 : 59 mmHg ($7,9 \text{ kPa}$); PaO_2 : $484,3$ ($64,6$) mmHg ; $\text{BE}_{\text{ecf}}: -4,8 \text{ mmol L}^{-1}$]; enquanto as concentrações de potássio plasmática se mantiveram elevadas ($6,43 \text{ mmol L}^{-1}$). A última gasometria arterial realizada com o animal respirando ar ambiente (70 minutos após remoção tubo orotraqueal) não mostrou substanciais alterações substanciais do equilíbrio ácido-base [pH: $7,40$; PaCO_2 : 33 mmHg ($4,4 \text{ kPa}$); PaCO_2 : 81 mmHg ($10,9 \text{ kPa}$); $\text{BE}_{\text{ecf}}: -5,2 \text{ mmol L}^{-1}$]; enquanto o nível de potássio plasmático diminuiu para $3,4 \text{ mmol L}^{-1}$.

O tempo decorrido entre a intubação orotraqueal término da inserção dos cateteres foi de 36 ± 7 minutos; enquanto a duração total da anestesia foi de 274 ± 40 minutos. O tempo decorrido entre interrupção da administração do sevoflurano e o momento em que os cães recuperaram a posição quadrupedal foi de 42 ± 13 minutos. A avaliação clínico-laboratorial (hemograma completo, bioquímica sérica e urinálise) durante o período pós-anestésico dos animais envolvidos no estudo não mostrou anormalidades.

DISCUSSÃO

As diminuições significativas do ITBVI e GEDVI induzidas pela perda moderada de sangue, seguidas pelo retorno destes índices a valores semelhantes ao momento pré-hemorragia após a RV, sugerem que estes índices volumétricos de pré-carga, combinados a outra variável hemodinâmica fornecida pela tecnologia de DC_{TDP} (IC, IS, IRVS, pressão arterial e água pulmonar extravascular) tem o potencial de guiar a terapia de reposição volêmica em animais com hipovolemia aguda durante a anestesia. Por outro lado, a ausência de alterações na VPP e VVS evidencia o conceito de que os índices dinâmicos de pré-carga não são bons indicadores do status volêmico, apesar de serem ferramentas úteis para a identificação da posição relativa de um indivíduo na curva de Frank-Starling e na predição da responsividade à fluidoterapia (Michard et al. 2007; Renner et al. 2007).

As alterações no ITBVI e GEDVI ocorreram paralelamente à diminuição do IS/IC induzida pela perda sanguínea e ao aumento de IS/IC induzido pela RV. Estes resultados estão de acordo com a sugestão de que o ITBVI e GEDVI refletem alterações no volume circulante (Preisman et al. 1997; Renner et al. 2007). No entanto, as diminuições do ITBVI e GEDVI induzidas pela hemorragia (Δ ITBVI e Δ GEDVI) não refletiram o volume total de sangue removido. Em um animal, apesar da remoção de 16 mL kg^{-1} de sangue, houve apenas pequena diminuição do IC em relação aos valores pré-hemorragia (5%) e a Δ ITBVI após a perda sanguínea ($1,6 \text{ mL kg}^{-1}$) representou apenas 10% do volume de sangue perdido, demonstrando que o volume sanguíneo central (tórax e coração) foi neste animal em particular em comparação aos outros cães, nos quais foram induzidos níveis similares de hemorragia. O desvio do fluxo sanguíneo da pele e órgãos esplâncnicos para o cérebro e coração/pulmões é esperado na hemorragia aguda (Forsyth et al. 1970; Dyess et al. 1994) e a melhor preservação do volume sanguíneo central em alguns cães pode ser explicada pelo maior desvio do fluxo sanguíneo da periferia/órgãos esplâncnicos para o coração/pulmões. Para fins práticos, o clínico deve estar ciente que diminuições relativamente pequenas de ITBVI e GEDVI podem estar associadas a grandes perdas de sangue total.

Os valores médios de VPP e VVS registrados no momento basal (24% e 21%, respectivamente) foram maiores que os valores relatados em cães antes de serem submetidos à hemorragia (7% e 13%, respectivamente) e não difere substancialmente dos valores médios registrados após 40 a 50% de perda sanguínea nessa espécie (19–25% para VPP e 22–26% para VSS) (Berkenstadt et al. 2005). Os valores relativamente elevados de VPP e VVS no momento BL podem refletir o fato desses animais já se apresentarem na região de pré-carga dependência da curva de Frank-Starling. Por outro lado, os valores relativamente elevados de VPP (e possivelmente VVS) registrados no momento basal podem não ter realmente refletido que estes animais estivessem posicionados no ramo ascendente da curva de Frank-Starling antes da hemorragia, caso a complacência arterial estivesse baixa (Michard et al. 2000; Renner et al. 2008). Indivíduos com baixa complacência arterial/aórtica apresentam amplificação das oscilações da pressão de pulso apesar das pequenas alterações no volume sistólico induzidas pela ventilação mecânica (Michard et al. 2000; Renner et al. 2008). Analisados em conjunto, esses resultados sugerem que a VPP e VVS não são ferramentas confiáveis para avaliar alterações intra-operatórias no volume circulante.

Hipotensão severa ($PAM < 50$ mmHg) foi registrada em 5/7 cães após a remoção de aproximadamente 20% do volume sanguíneo no presente estudo, embora geralmente se considere que os sinais de descompensação cardiovascular (hipotensão) são observados com perdas sanguíneas excedendo 25% a 35% do volume circulante em indivíduos conscientes (Schadt & Ludbrook 1990). O uso do sevoflurano para manutenção da anestesia pode ter contribuído para a hipotensão severa registrada após a hemorragia. Em estudo prévio, a perda sanguínea maciça (retirada de 32 mL kg^{-1} do volume sanguíneo) causou diminuições na PAM mais intensas durante a anestesia com sevoflurano do que durante a anestesia com concentrações equipotentes de isoflurano (1,5 CAM) (Teixeira Neto et al. 2007). Como se espera que a inibição do tônus simpático seja menor durante planos anestésicos superficiais, o uso de valores de ET_{SEVO} ajustados para inibir respostas cardiovasculares à estimulação nociceptiva provavelmente contribuiu

para a inibição das respostas compensatórias (por exemplo, aumento do IRVS) à perda sanguínea aguda e induziu hipotensão severa nos animais do presente estudo (Van Leeuwen et al. 1990; Saeki et al. 1996; Teixeira Neto et al. 2007).

Os animais apresentaram valores médios de pH no momento basal e após hemorragia ligeiramente menores que os intervalos de referência (7,35 a 7,45), pois a frequência respiratória do ventilador (e, conseqüentemente, o volume minuto) foi ajustada para manter os valores de PaCO_2 próximos a 45 mmHg, o que é ligeiramente maior que os valores normalmente observados em cães conscientes (valores médios variando entre 33 e 37 mmHg) (Alvaides et al. 2008). O aumento significativo da PaCO_2 do momento basal a RV pode ser atribuído a reperfusão dos tecidos que acumularam CO_2 devido a presença de fluxo sanguíneo estagnado após a hemorragia (Lamia et al. 2006).

O pequeno, porém estatisticamente significativo, aumento dos níveis plasmáticos de potássio após a hemorragia é de relevância clínica, pois estas alterações podem ser um sinal precoce de hipóxia tecidual durante o choque hemorrágico (Rocha Filho et al. 2009; Rocha Filho et al. 2010). Sugere-se que aumentos agudos no potássio sérico/plasmático são causados pela translocação comprometida de potássio do compartimento extracelular para o intracelular, devido à hipóxia celular (Rocha Filho et al. 2010). Embora o volume sanguíneo removido no presente estudo foi relativamente pequeno (aproximadamente 20% do volume sanguíneo estimado), a hemorragia resultou em hipotensão grave ($\text{PAM} < 50$ mmHg) em 5/7 animais e isso pode ter comprometido o metabolismo celular ao ponto de causar falha na bomba de sódio-potássio.

Transfusão rápida de sangue estocado ($> 0,4 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) pode também causar aumento transitório dos níveis de potássio no plasma do receptor, pois as células vermelhas estocadas sob as condições do banco de sangue (4°C) apresentam concentrações elevadas de potássio extracelular (Wallas 1979; Linko & Saxelin 1986). No entanto, o aumento significativo nos níveis de potássio plasmático foi observado antes da administração do sangue. Além disto, a hipercalemia registrada nos dois animais não pode ser atribuída a

retransusão do sangue autólogo, pois os animais receberam sangue fresco, o qual é improvável de apresentar concentrações elevadas de potássio extracelular.

O uso de sevoflurano para a manutenção da anestesia pode limitar a extrapolação dos dados do presente estudo para o cenário clínico, uma vez que, durante a anestesia clínica, agentes halogenados são combinados a fármacos que potencializam o anestésico inalatório, como os opióides. Além disso, o uso de valores de ET_{SEVO} fixos durante o estudo não se aproxima do cenário clínico, em que as concentrações de anestésico inalatório são diminuídas para minimizar ou evitar a hipotensão secundária à hemorragia. No entanto, optou-se por manter os valores de ET_{SEVO} constantes ao longo do tempo, porque a variação das concentrações anestésicas representaria um fator de confusão adicional sobre as variáveis estudadas.

Em resumo, o ITBVI e GEDVI, mas não os índices dinâmicos de pré-carga, refletem alterações na volemia induzidas pela perda moderada de sangue e RV em cães anestesiados com sevoflurano. Apesar do uso dos índices volumétricos de pré-carga em associação com outros parâmetros hemodinâmicos derivados do DC_{TDTP} poder fornecer informações clinicamente úteis em animais com perda sanguínea durante a anestesia, a alta variabilidade interindividual das reduções do ITBVI e GEDVI induzidas por níveis similares de hemorragia, sugere que esses índices não fornecem estimativas precisas da severidade da hemorragia aguda.

AGRADECIMENTOS

Ao auxílio financeiro fornecido pela Fapesp “Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo” (Protocolo nº 2012/3207-2) para o desenvolvimento do projeto.

REFERÊNCIAS

Alvaides RK, Teixeira Neto FJ, Aguiar AJA, Campagnol D, Steagall PVM (2008). Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs, *Veterinary Record* 162, 852-856.

Berkenstadt H, Friedman Z, Preisman S, et al. (2005) Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *Brit J Anaesth* 94, 721–726.

Cannesson M. (2010) Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 24, 487–497.

Diniz M, Teixeira-Neto F, Cândido T, et al. (2014) Effects of dexmedetomidine on pulse pressure variation changes induced by hemorrhage followed by VR in isoflurane-anesthetized dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 24, 681–692.

Dyess DL, Powell RW, Swafford AN Jr, et al. (1994) Redistribution of organ blood flow after hemorrhage and resuscitation in full-term piglets. *J Pediatr Surg* 29, 1097–1102.

Forsyth RP, Hoffbrand BI, Melmon KL (1970) Redistribution of cardiac output during hemorrhage in the unanesthetized monkey. *Circ Res* 27, 311–320.

Lamia B, Monnet X, Teboul JL (2006). Meaning of arteriovenous PCO₂ difference in circulatory shock, *Minerva Anesthesiologica* 72, 597–604.

Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer U (1992) Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 18, 142–147.

Litton E, Morgan M. (2012) The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care* 40, 393–409.

Linko K, Saxelin I. (1986) Electrolyte and acid-base disturbances caused by blood transfusions. *Acta Anaesthesiol Scand* 30, 139–144.

Marik P, Cavallazzi R, Tajender V, et al. (2009) Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A Systematic review of the literature. *Crit Care Med* 37, 2642–2647.

Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 134–138.

Michard F, Alaya S, Zarka V, et al. (2003) Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 124, 1900–1908.

Michard F, Lopes M, Auler J. (2007) Pulse pressure variation: beyond the fluid management of patients with shock. *Critical care* 11, 1–3.

Preisman S, Pfeiffer U, Lieberman N, et al. (1997) New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med* 23, 651–657.

Renner J, Gruenewald M, Brand M, et al. (2007) Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21, 650–654.

Renner J, Cavus E, Meybohm P. (2008) Pulse pressure variation and stroke volume variation during different loading conditions in a paediatric animal model. *Acta Anaesth Scand* 52, 374–380.

Rocha Filho J, Nani R, Albuquerque D', et al. (2009) Hyperkalemia accompanies hemorrhagic shock and correlates with mortality. *Clinics* 64, 591–597.

Rocha Filho J, Nani R, Albuquerque D', et al. (2010) Potassium in hemorrhagic shock: a potential marker of tissue hypoxia. *J Trauma* 68, 1335–1341.

Saeki Y, Hasegawa Y, Shibamoto T, et al. (1996) The effects of sevoflurane, enflurane, and isoflurane on baroreceptor-sympathetic reflex in rabbits. *Anesth Analg* 82, 342–348.

Schadt JC, Ludbrook J. (1991) Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol* 260, H305–H318.

Teixeira-Neto F, Luna S, Cruz M, et al. (2007) A study of the effect of hemorrhage on the cardiorespiratory actions of halothane, isoflurane and sevoflurane in the dog. *Vet Anaesth Analg* 34, 107–116.

Van Leeuwen AF, Evans RG, Ludbrook J (1990) Effects of halothane, ketamine, propofol and alfentanil anaesthesia on circulatory control in rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 17, 781–798.

Wallas CH (1979) Sodium and potassium changes in blood bank stored human erythrocytes. *Transfusion* 19, 210–215.

Weisenack C, Prasser C, Keyl C (2001) Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15, 584–588.

APÊNDICES

Apêndice A – Índice cardíaco, IC (L/min/m²) calculado a partir do DC e área de superfície corpórea apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	2,28	2,37	2,89	3,10	1,94	2,31	2,65
HV	2,12	1,83	1,99	3,06	1,72	1,72	2,13
RV	3,15	3,21	2,78	4,30	2,97	2,82	3,72

Apêndice B – Índice sistólico, IS (mL/batimento/m²) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	20,60	20,00	22,20	29,30	17,10	20,10	24,10
HV	19,30	15,00	15,60	27,80	13,60	15,50	18,80
RV	32,90	28,00	21,70	39,00	22,80	23,60	32,50

Apêndice C – Índice de resistência vascular sistêmica, IRVS (dines/seg/m²/cm⁵) calculado a partir do DC e área de superfície corpórea apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	1954,40	1914,30	1712,80	1890,20	2070,30	2209,20	1699,60
HV	2239,80	1763,80	1585,50	1914,80	1602,20	1995,40	1819,50
RV	1670,20	1503,20	1347,50	13,91,80	1304,60	1441,00	1331,30

Apêndice D – Débito cardíaco, DC_{TDP} (mL/min) apresentada em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	2,11	2,36	2,47	3,11	1,45	2,03	2,17
HV	2,01	1,82	1,70	3,07	1,28	1,51	1,74
RV	2,99	3,19	2,38	4,31	2,21	2,48	3,04

Apêndice E – Frequência cardíaca, FC (batimentos/min) apresentada em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	108	119	130	106	114	115	110
HV	110	122	127	110	126	111	113
RV	96	115	128	110	130	120	114

Apêndice F – Pressão arterial média, PAM (mmHg) apresentada em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	58	58	63	74	51	69	55
HV	60	41	38	72	35	46	46
RV	70	62	49	76	50	58	62

Apêndice G – Pressão venosa central, PVC (mmHg) apresentada em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	4	1	1	1	1	5	-1
HV	1	1	-1	-1	1	3	-2
RV	4	2	2	1	1	7	0

Apêndice H – Variação da pressão de pulso, VPP (%). Valores individuais da média de três mensurações a través da técnica de termodiluição transpulmonar apresentado para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	21	26	23	23	25	20	31
HV	24	23	35	23	32	24	19
RV	11	22	20	19	22	27	20

Apêndice I – Variação do volume sistólico, SVV (%). Valores individuais da média de três mensurações a través da técnica de termodiluição transpulmonar apresentado para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	17	26	17	23	19	20	24
HV	15	29	25	27	26	21	26
RV	8	15	12	21	13	28	16

Apêndice J – Volume diastólico final global, GEDV (ml/m^2). Valores individuais da média de três mensurações a través da técnica de termodiluição transpulmonar apresentado para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	478	560	481	481	382	605	517
HV	441	476	415	603	351	463	433
RV	547	610	477	729	412	570	518

Apêndice K – Índice do volume diastólico final global, GEDVI (ml/kg). Valores individuais da média de três mensurações a través da técnica de termodiluição transpulmonar apresentado para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	16,70	18,20	19,60	15,40	19,10	23,60	22,50
HV	15,40	15,50	16,90	19,30	17,60	18,10	18,80
RV	19,10	19,80	19,40	23,40	20,60	22,30	22,50

Apêndice L – Volume de sangue intra-torácico, ITBV (ml/m^2). Valores individuais da média de três mensurações a través da técnica de termodiluição transpulmonar apresentado para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	597	700	601	873	477	756	645
HV	552	594	519	754	439	578	541
RV	684	763	596	920	515	712	647

Apêndice M – Índice do volume de sangue intra-torácico, ITBVI (ml/kg).

Valores individuais da média de três mensurações a través da técnica de termodiluição transpulmonar apresentado para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	20,80	22,73	24,43	27,98	23,85	29,53	28,04
HV	19,23	19,29	21,10	24,16	21,95	22,58	23,52
RV	23,83	24,77	24,23	29,48	25,75	27,81	28,13

Apêndice N – Potencial hidrogeniônico, (pH) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	7,28	7,36	7,33	7,34	7,29	7,27	7,31
HV	7,24	7,30	7,27	7,30	7,25	7,28	7,30
RV	7,27	7,32	7,26	7,30	7,25	7,21	7,38

Apêndice O – Pressão parcial arterial de dióxido de carbono, PaCO₂ (mmHg) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	46,3	37,3	41,3	37,2	43,7	51,2	41,8
HV	40,4	46,1	54,6	43,8	45,3	51,4	46,2
RV	51,8	44,2	51,6	43,5	50,6	55,1	48,9

Apêndice P – Pressão parcial arterial de oxigênio, PaO₂ (mmHg) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	500,4	500,9	425,5	479,7	475,1	472,6	426,5
HV	462,0	496,4	411,6	471,4	491,8	461,1	489,8
RV	509,3	474,3	427,9	471,8	498,5	425,2	492,3

Apêndice Q – Frequência respiratória, FR (movimentos/min) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	16	15	18	12	11	10	17
HV	18	14	18	16	19	20	20
RV	19	18	22	19	22	22	22

Apêndice R – Pressão de pico, P_{PICO}, (cmH₂O) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	9	8	10	9	7	7	9
HV	9	8	10	10	8	8	9
RV	8	9	10	10	9	8	10

Apêndice S – Complacência dinâmica, C_{DIN} , (mL/cmH₂O) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	46,8	53,4	37,4	48,5	39	51,8	36,1
HV	45,8	53,6	37,6	46,3	36,1	48,6	36,2
RV	48,6	49,5	35,1	44,9	34,5	48,4	35,4

Apêndice T – Temperatura, (°C) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	37,0	37,1	38,1	37,8	37,3	37,6	37,7
HV	37,4	37,6	38,0	38,1	38,0	38,3	38,2
RV	37,0	37,1	37,5	37,8	38,3	37,7	38,0

Apêndice U – Potássio, K⁺, (mmol/L) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	3,48	3,31	4,27	3,47	3,67	3,95	3,46
HV	3,97	3,93	5,85	3,70	5,01	5,15	4,15
RV	4,76	3,47	5,70	3,74	5,35	5,94	3,94

Apêndice V – BE efc, (mmol/L) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	-4,70	-4,30	-6,10	-3,90	-5,20	-5,70	-5,00
HV	-2,30	-3,90	-7,30	-3,10	-4,20	-5,00	-10,10
RV	-4,50	-3,70	-5,00	-6,30	-3,90	-5,30	-3,40