

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 19/02/2018.

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 prever 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.

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.