

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ANESTESIOLOGIA

COMPARAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO E O ÍNDICE DE
VARIABILIDADE PLETISMOGRÁFICA COMO ÍNDICES DINÂMICOS DE PRÉ-
CARGA EM CÃES ANESTESIADOS COM ISOFLURANO SUBMETIDOS À
HEMORRAGIA HIPOTENSIVA SEGUIDA POR REPOSIÇÃO VOLÊMICA

ADRIANA VIEIRA KLEIN

BOTUCATU-SP

2015

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ANESTESIOLOGIA

COMPARAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO E O ÍNDICE DE
VARIABILIDADE PLETISMOGRÁFICA COMO ÍNDICES DINÂMICOS DE PRÉ-
CARGA EM CÃES ANESTESIADOS COM ISOFLURANO SUBMETIDOS À
HEMORRAGIA HIPOTENSIVA SEGUIDA POR REPOSIÇÃO VOLÊMICA

ADRIANA VIEIRA KLEIN

Dissertação apresentada junto
ao Programa de Pós-Graduação
em Anestesiologia para a
Obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Dedicatória

A meus pais, Vitor e Nires
e a meus irmãos, Felipe e Junior...

...pelos ensinamentos diários!

Que sempre me apoiaram em todas as minhas decisões.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à **minha família** pela educação que me proporcionaram, mostraram os princípios que me fizeram querer estar onde estou hoje. Sem vocês, eu não teria chego até aqui.

Ao professor **Francisco José Teixeira Neto**, minha eterna gratidão pela orientação, pela dedicação em me fazer querer sempre dar mais um passo, em me mostrar que as perguntas nunca devem parar. A pesquisa com ele se torna um pouco mais que uma pesquisa, é amor pelo trabalho, pela profissão. Seu compromisso, tanto com a instituição, quanto com seus orientados, nos ensina que a união faz a força. Obrigada por se mostrar amigo nas horas em que mais precisava, que nos mostra que às vezes, temos que respirar para poder continuar, que a vida vai além do trabalho, que saúde e sanidade são fundamentais em qualquer etapa!

Ao meu namorado, **Fabricio Botelho**, companheiro de um sonho que se iniciou em 2010, e hoje torna a fazer parte dele. Meu fiel escudeiro, sua paciência foi fundamental para que, em certos momentos, me deixasse falar e falar... Suas opiniões, suas críticas, sempre construtivas, me fizeram muitas vezes olhar para frente. Seu apoio nas minhas decisões sempre me confortou!

Aos “pimpolhos”, **Cookie, Caramelo, Nero, Little, Ben, Petit, Mokka e Havana**. Não há palavras o suficiente para agradecer pela participação no meu trabalho, mas também pelos dias que passamos juntos! Com certeza, os dias se tornaram melhores com vocês! A primeira coisa que ouvi ao entrar no mestrado era que minha maior responsabilidade era cuidar de vocês, e isso não se tornou algo a mais, mas algo fundamental para meus dias em Botucatu! As histórias, os fatos engraçados, o carinho e amor deles é que vão me fazer mais falta desses 2 anos! Vê-los crescer e amadurecer foi simplesmente espetacular!

À turma que fez parte do meu projeto, Miriely, Diana, Angie e Natache. Um trabalho bem elaborado não parte apenas de uma cabeça, mas sim de uma equipe que trabalhe em sintonia.

Aos residentes e pós-graduandos da Anestesia de Botucatu

À Ana Maria, com sua prontidão em nos ajudar em todos os experimentos quando pedíamos, sua simpatia e pelas conversas sempre produtivas.

À Vanessa e Marta, nossas secretárias que, sempre prestativas, me ajudaram, com sua disposição e atenção.

“Os professores abrem a porta, mas você precisa entrar sozinho.”

- Provérbio chinês -

Resumo

Klein, A. V. Comparação entre a variação da pressão de pulso e o índice de variabilidade pletismográfica como índices dinâmicos de pré-carga em cães anestesiados com isoflurano submetidos à hemorragia hipotensiva seguida por reposição volêmica. 72 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

A variação da pressão de pulso (VPP) e índice de variabilidade pletismográfica (IVP) são parâmetros úteis para identificar os indivíduos onde o aumento da pré-carga obtido pela expansão volêmica resultará em elevação do índice sistólico (IS) e do índice cardíaco (IC). Este estudo objetivou comparar a VPP e o IVP como índices dinâmicos de pré-carga em cães anestesiados com isoflurano submetidos à hemorragia hipotensiva, seguida pela reposição volêmica (RV) com sangue autólogo.

Em um estudo prospectivo, sete cães adultos pesando $25,1 \pm 3,4$ kg (média $\pm$ desvio padrão) foram anestesiados com isoflurano e submetidos à ventilação com volume controlado (volume corrente: 12 mL/kg) com o emprego do bloqueador neuromuscular atracúrio. As concentrações expiradas de isoflurano, ajustadas para manter a pressão arterial média (PAM) em 65 mmHg (± 5 mmHg de variação) antes da hemorragia, foram mantidas constantes durante o estudo. O débito cardíaco foi obtido através da técnica de termodiluição pulmonar, enquanto a VPP e o IVP foram obtidos através da pressão arterial invasiva e através de um sensor de oxímetro de pulso posicionado na língua, respectivamente. As variáveis estudadas foram coletadas antes da hemorragia (momento basal), após a retirada de sangue até a redução da PAM para 45 mmHg (± 5 mmHg de variação) e após a RV com sangue autólogo durante 30 minutos.

A hemorragia diminuiu significativamente ($P < 0,05$) o IS e o IC em relação ao momento basal, enquanto a RV normalizou estas variáveis. A VPP e o IVP aumentaram significativamente em relação ao momento basal após a hemorragia. As alterações relativas ao momento basal induzidas pela hemorragia foram significativamente maiores para a VPP ($11 \pm 5\%$) em relação ao IVP ($5 \pm 5\%$). Após a RV, a VPP retornou a valores semelhantes ao momento basal, enquanto o IVP diminuiu significativamente em relação ao momento basal. As alterações relativas à hemorragia induzidas pela RV foram significativamente maiores para a VPP ($-13 \pm 5\%$) em relação ao IVP ($-8 \pm 5\%$). A VPP e o IVP apresentaram uma correlação linear positiva (coeficiente de determinação: 0,69).

Concluiu-se que tanto a VPP como o IVP refletiram a posição da maioria dos animais na porção de pré-carga dependência da curva de Frank-Starling. Entretanto, as alterações de maior magnitude induzidas pela hemorragia e RV sobre a VPP sugerem que este parâmetro seja superior ao IVP com o sensor posicionado na língua para a identificação e indivíduos responsivos à reposição volêmica.

Palavras-chave: cães, hipovolemia, índice de variabilidade pletismográfica, variação da pressão de pulso

Abstract

Klein, A. V. Comparison of changes in pulse pressure variation and in plethysmographic variability index induced by hypotensive hemorrhage followed by volume replacement in isoflurane-anesthetized dogs. 72 p. Dissertation (MSc) – School of Medicine, São Paulo State University, Botucatu, 2015.

The pulse pressure variation (PPV) and the plethysmographic variability index (IVP) are parameters that may identify individuals in which an increase in preload achieved by volume expansion will result in an increase in stroke index (SI) and in cardiac index (CI). This study aimed to compare the PPV and the PVI as dynamic preload indexes in isoflurane-anesthetized dogs undergoing hypotensive hemorrhage followed by volume replacement (VR) with autologous blood.

In a prospective study, seven adult dogs weighing $25,1 \pm 3,4$ kg (mean $\pm$ standard deviation) were anesthetized with isoflurane under volume controlled ventilation (tidal volume: 12 mL/kg) and atracurium neuromuscular blockade. End-tidal isoflurane concentrations, adjusted to maintain mean arterial pressure (MAP) at 65 mmHg ($\pm$ 5 mmHg range) before hemorrhage, were maintained constant throughout the study. Cardiac output was measured by the pulmonary thermodilution technique, while PPV and PVI were derived from invasive blood pressure from a pulse oxymeter placed in the tongue, respectively. Variables were recorded before hemorrhage (baseline), after withdrawing blood until MAP was decreased to 45 mmHg ($\pm$ 5 mmHg range), and after VR with autologous blood over 30 minutes.

Hemorrhage significantly ($P < 0.05$) decreased SI and CI from baseline; while VR normalized these variables. The PPV and PVI significantly increased from baseline after

hemorrhage. Changes from baseline induced by hemorrhage were significantly higher for PPV ($11 \pm 5\%$) than for PVI ($5 \pm 5\%$). After VR, PPV returned to baseline while PVI decreased significantly from baseline. Changes from hemorrhage induced by VR were significantly higher for PPV ($-13 \pm 5\%$) than for PVI ($-8 \pm 5\%$). The PPV and PVI were positively correlated (coefficient of determination: 0.69).

It was concluded that both PPV and PVI reflected the position of most animals in the preload dependent portion of the Frank-Starling curve. However, the greater changes in PPV induced by hemorrhage and VR suggest that PPV may be superior to PVI with the sensor placed in the tongue to detect responsiveness to VR.

Key words: dogs, hypovolemia, plethysmographic variability index, pulse pressure variation

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

C_{DIN} : complacência dinâmica

CPDA: citrato fosfato dextrose e adenina

DC: débito cardíaco

$ETCO_2$: concentração expirada de dióxido de carbono

ET_{ISO} : concentração expirada de isoflurano

FC: frequência cardíaca

Hct: hematócrito

HV: hipovolemia induzida pela hemorragia hipotensiva

IC: índice cardíaco

IP: índice de perfusão

$IP_{m\acute{a}x}$: índice de perfusão máxima

$IP_{m\acute{i}n}$: índice de perfusão mínima

IRVS: índice da resistência vascular sistêmica

IS: índice sistólico

IVP: índice de variabilidade pletismográfica

$PaCO_2$: pressão parcial arterial de dióxido de carbono

PAM: pressão arterial média

PaO_2 : pressão parcial arterial de oxigênio

PAS: pressão arterial sistólica

$PAS_{m\acute{a}x}$: pressão arterial sistólica máxima

$PAS_{m\acute{i}n}$: pressão arterial sistólica mínima

PEEP: pressão positiva no final da expiração

pH: potencial hidrogeniônico

POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar

P_{PICO}: pressão de pico nas vias aéreas

PP_{máx}: pressão de pulso máxima

PP_{mín}: pressão de pulso mínima

PPT: proteína plasmática total

PVC: pressão venosa central

RV: reposição volêmica

SpO₂: saturação de oxigênio na hemoglobina (derivada a oximetria de pulso)

VPP: variação da pressão de pulso

VPS: variação da pressão sistólica

VS: volume sistólico

Vt: volume corrente

Δ Plet: variação da amplitude da onda pletismográfica

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Variáveis hemodinâmicas (média $\pm$ desvio padrão) dos três animais que receberam bólus de coloide sintético (5 mL/kg/10 min) durante o período de estabilização do ET _{ISO} , previamente à coleta dos parâmetros basais.....	43
TABELA 2 -	Variáveis fisiológicas (média $\pm$ desvio padrão) obtidas em sete cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica submetidos à hemorragia controlada visando reduzir a PAM de valores entre 60 e 70 mmHg (momento BASAL) para valores entre 40 e 50 mmHg (momento hipovolemia: HV). A hemorragia foi seguida pela transfusão do sangue autólogo (momento reposição volêmica: RV).....	50

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Representação esquemática da curva de Frank-Starling em dois indivíduos que, através de um desafio volêmico, apresentaram um aumento na pressão venosa central (PVC) de 2 mmHg para 6 mmHg.....	23
FIGURA 2 -	Curva de Frank-Starling demonstrando a relação entre pré-carga ventricular e volume sistólico.....	24
FIGURA 3 -	Interação coração-pulmões.....	27
FIGURA 4 -	Representação do traçado de pressão arterial, com o Δ_{up} e Δ_{down} , sobre o traçado de pressão das vias aéreas em um paciente sob ventilação mecânica.....	28
FIGURA 5 -	Variáveis hemodinâmicas (média $\pm$ desvio padrão) obtidas em sete cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica submetidos à hemorragia controlada visando reduzir a PAM de 65 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento BASAL para 45 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento hipovolemia (HV). Subsequentemente à hemorragia, realizou-se a transfusão do sangue autólogo (momento reposição volêmica: RV).....	45
FIGURA 6 -	Variáveis hemodinâmicas (média $\pm$ desvio padrão) obtidas em sete cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica submetidos à hemorragia controlada visando reduzir a PAM de 65 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento BASAL para 45 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento hipovolemia (HV). Subsequentemente à hemorragia, realizou-se a transfusão do sangue autólogo (momento reposição volêmica: RV).....	46
FIGURA 7 -	Diagramas de dispersão da variação da pressão de pulso (VPP), índice de variabilidade pletismográfica (IVP) e índice de perfusão (IP) obtidos em sete cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica submetidos à hemorragia controlada visando reduzir a PAM de 65 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento BASAL para 45 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento hipovolemia (HV). Subsequentemente à hemorragia, realizou-se a transfusão do sangue autólogo (momento reposição volêmica: RV).....	47
FIGURA 8 -	Diagramas de dispersão e médias ($\pm$ desvio padrão) das diferenças entre os valores de variação de pressão de pulso (VPP) e índice de variabilidade pletismográfica (IVP) observados após a indução da hemorragia e os valores correspondentes destas variáveis no momento BASAL, e das diferenças entre os valores de VPP e IVP observados após a reposição volêmica e os valores correspondentes destas variáveis após a hemorragia.....	48

FIGURA 9 - Correlação entre a VPP e o IVP observada em sete cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica submetidos à hemorragia controlada visando reduzir a PAM de 65 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento BASAL para 45 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento hipovolemia (HV). Subsequentemente à hemorragia, realizou-se a transfusão do sangue autólogo (momento reposição volêmica: RV)..... 49

SUMÁRIO

Resumo.....	06
Abstract.....	08
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	12
LISTA DE FIGURAS.....	13
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 Hipovolemia e fluidoterapia.....	19
2.2 Índices estáticos de pré-carga cardíaca.....	21
2.3 Índices dinâmicos de pré-carga cardíaca.....	23
2.3.1 Variação da pressão sistólica e da pressão de pulso.....	26
2.3.2 Índice de variabilidade pletismográfica.....	32
3. JUSTIFICATIVAS/OBJETIVOS.....	34
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
4.1 Animais.....	36
4.2 Instrumentação e registro das variáveis.....	36
4.3 Ventilação mecânica.....	39
4.4 Protocolo de hemorragia guiada à pressão.....	40
4.5 Protocolo de reposição volêmica.....	41
4.6 Recuperação anestésica.....	41
4.7 Análise estatística.....	42
5. RESULTADOS.....	43
6. DISCUSSÃO.....	51
7. CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
APÊNDICE.....	65

1. INTRODUÇÃO

Responsividade à fluidoterapia é um termo que se refere à capacidade do coração produzir incrementos no volume sistólico (VS) em resposta à expansão do volume circulante.¹ A administração de fluidos com base em parâmetros capazes de prever se o indivíduo será responsivo à sua administração é importante para evitar tanto o uso de volumes excessivos como de volumes insuficientes de fluidos, uma vez que ambas as condições geram efeitos deletérios na oferta de oxigênio aos tecidos e aumentam a morbidade pós-operatória.²

A curva de Frank-Starling, a qual correlaciona o VS com a pré-carga ventricular, demonstra que o aumento na pré-carga resulta em elevação no VS até um determinado limiar.^{3,4} A administração de fluidos além deste limiar, apesar de incrementar o retorno venoso e as pressões de enchimento das câmaras cardíacas, não produz o efeito benéfico desejado (aumento do VS) e resulta em exposição do indivíduo aos riscos da hipervolemia.^{3,5} A predição da responsividade à fluidoterapia com base na curva de Frank-Starling é capaz de evitar a administração de volumes inadequados de fluidos.⁶ Como a relação entre o VS e a pré-carga é curvilínea e pode variar de um indivíduo para outro, em função de diferenças na complacência/contratilidade ventricular, a mensuração das pressões de enchimento das câmaras cardíacas [pressão venosa central (PVC) e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP)] é incapaz em prever a responsividade à fluidoterapia.^{1,6} Por outro lado, os índices dinâmicos de pré-carga, os quais se baseiam nas variações no VS produzidas pela ventilação mecânica, são capazes de prever o posicionamento relativo de cada indivíduo na curva de Frank-Starling e, portanto, são preditivos da responsividade à fluidoterapia em pacientes sob ventilação mecânica, independentemente de diferenças na complacência e/ou contratilidade ventricular.^{6,7}

As oscilações no VS induzidas pela ventilação mecânica estão associadas a alterações cíclicas na amplitude da pressão de pulso [representada pela variação da pressão de pulso (VPP)] e na amplitude da onda pletismográfica [representada pelo índice da variabilidade pletismográfica (IVP)], registradas por meio do traçado de pressão arterial invasiva e pela oximetria de pulso, respectivamente.^{8,9} A VPP é um índice dinâmico de pré-carga que demonstra a variação percentual entre a pressão de pulso máxima ($PP_{\text{máx}}$), registrada durante o ciclo inspiratório da ventilação mecânica, e a pressão de pulso mínima (PP_{min}), observada durante o ciclo expiratório da ventilação mecânica.^{8,10} A diferença percentual entre a $PP_{\text{máx}}$ e PP_{min} (VPP) se eleva acima de um determinado limiar em indivíduos posicionados na porção pré-carga dependente da curva de Frank-Starling.^{8,10}

Recentemente, houve maior interesse na monitoração não-invasiva de variáveis relacionadas à responsividade à fluidoterapia, como a variação na amplitude da onda pletismográfica (ΔPlet) e o IVP.^{6,7,11} Tanto a ΔPlet como o IVP são parâmetros análogos às variações respiratórias no pulso de pressão arterial (VPP).¹¹ Assim, a análise da variação induzida pela ventilação mecânica no sinal pletismográfico, mensurado pela oximetria de pulso, é uma técnica de monitoração da responsividade à fluidoterapia.¹² A mensuração do IVP se baseia em alterações dinâmicas na qualidade do sinal pletismográfico [denominado índice de perfusão (IP)] através dos ciclos respiratórios.^{6,7} O IVP é calculado a partir dos valores de IP mínimo e máximo (IP_{min} e $IP_{\text{máx}}$, respectivamente) ao longo de cada ciclo respiratório.⁷

Como os valores de VPP e IVP tendem a aumentar em pacientes localizados na porção pré-carga dependente da Curva de Frank-Starling,^{8,9} hipotetizou-se no presente estudo que ambos os índices apresentariam alterações significativas em um modelo experimental de hemorragia hipotensiva seguida por reposição volêmica com sangue autólogo em cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica (elevação em relação ao momento basal

durante a hemorragia, seguido de redução após a reposição volêmica). A segunda hipótese deste estudo foi que a VPP e o IVP, mensurado através de um sensor de oximetria de pulso posicionado na língua, apresentariam correlação positiva e poderiam ser utilizados de forma intercambiável no reconhecimento do posicionamento dos animais na curva de Frank-Starling.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hipovolemia e fluidoterapia

A instabilidade hemodinâmica secundária à hipovolemia frequentemente resulta em hipotensão em pacientes críticos.¹³ Os sinais clássicos indicativos da necessidade de expansão volêmica incluem hipotensão, débito urinário reduzido e evidências de hipoperfusão tecidual, demonstrada pela elevação dos níveis de lactato plasmático, redução da saturação do sangue venoso misto, ou agravamento da acidose metabólica (valores de déficit de bases excessivamente negativos).³

Embora o tratamento do choque hipovolêmico, independentemente da sua causa, envolva a fluidoterapia agressiva,¹⁴ o principal paradigma para o clínico consiste em determinar qual o volume a ser infundido, visando restabelecer a perfusão tecidual, sem causar efeitos adversos.¹⁵ A fluidoterapia com volume aquém do ideal resulta em persistência da hipovolemia e da hipoperfusão tecidual, enquanto a fluidoterapia em volume excessivo resulta em sobrecarga do sistema circulatório e edema tecidual, fenômenos que também podem causar dano tecidual e/ou comprometer oferta de oxigênio aos tecidos.^{2,15} A entrega de oxigênio e outros substratos aos tecidos, bem como a remoção de dióxido de carbono e outros produtos do metabolismo, dependem da manutenção de valores adequados de débito cardíaco (DC) e de pressão de perfusão tecidual.² Portanto, a avaliação precisa do déficit volêmico e da probabilidade do paciente apresentar aumentos do VS e do DC em resposta à expansão volêmica são pontos essenciais a serem abordados no paciente crítico.¹⁵

A reposição volêmica efetiva envolve não apenas o restabelecimento do volume circulatório, mas também o restabelecimento de uma oferta de nutrientes adequada à demanda

metabólica dos tecidos.² Para que estes objetivos sejam atingidos, a reposição volêmica deve enfocar dois pontos: 1) Aumentar a pré-carga cardíaca, com consequente melhora no DC e da pressão arterial; 2) Aumentar o conteúdo arterial de oxigênio.²

A avaliação da necessidade de volume em pacientes com função hemodinâmica instável (ex: hipotensão e taquicardia) envolve a administração de um desafio volêmico, o qual pode ser definido como a administração de fluidos com velocidade de infusão elevada, por um curto período de tempo (bolus de fluido).¹⁶ Ao término do desafio volêmico, quantifica-se a resposta obtida de forma a responder a seguinte pergunta: Houve melhora nos parâmetros hemodinâmicos? Havendo resposta positiva, desafios volêmicos adicionais são administrados até que se torne evidente que a função hemodinâmica não seja mais otimizada.¹⁶ A utilização de desafios volêmicos visando atingir metas pré-definidas [ex: redução da frequência cardíaca (FC) e elevação da pressão arterial média (PAM) em um indivíduo com taquicardia e hipotensão] visa restabelecer o volume circulante sem aumentar o risco de sobrecarga volêmica.¹⁶ O risco de hipervolemia é reduzido, pois volumes adicionais de fluidos não serão mais administrados caso as metas sejam atingidas, ou caso se torne evidente que não há resposta positiva.¹⁶

O grande paradigma na fluidoterapia baseada em metas, entretanto, consiste em se estabelecer quais metas seriam ideais para se guiar a administração de fluidos. Parâmetros como FC, PAM, PVC, POAP e débito urinário podem não se constituir em metas adequadas para se guiar a administração de fluidos.⁵ A presença de taquicardia e hipotensão, por exemplo, pode não indicar necessidade de administração de fluidos, uma vez que estados de choque vasodilatatório e/ou distributivo podem causar estas alterações mesmo na presença de um volume circulante (pré-carga) adequado.^{3,15}

A monitoração da pré-carga ventricular representa o grau de distensibilidade máxima da fibra miocárdica ao final da diástole.¹³ Em síntese, quanto maior a distensão das fibras miocárdicas ao final da diástole, maior será a força de contração do miocárdio, o que resulta em aumento do VS.² Clinicamente, podem ser utilizados parâmetros pressóricos (PVC e PAOP) ou volumétricos (volume diastólico final esquerdo, avaliado pela ecocardiografia) para se avaliar a pré-carga.^{2,13} Entretanto, os índices pressóricos e volumétricos de pré-carga podem ser metas inadequadas para a fluidoterapia, uma vez estes parâmetros não refletem a dinâmica da pré-carga ventricular, a qual envolve a relação entre pressão e volume durante a sístole e diástole da câmara ventricular e a correspondente alteração induzida no VS.¹³

2.2 Índices estáticos de pré-carga cardíaca

A PVC é um índice pressórico que se correlaciona com o volume sanguíneo central (retorno venoso) e conseqüentemente com a pressão atrial direita e pressão diastólica final do ventrículo direito.¹⁵ A POAP representa a pré-carga do ventrículo esquerdo, mensurada através de um cateter de artéria pulmonar.¹³ Existe uma relação forte entre a POAP e pressão diastólica final esquerda, porém esta relação pode estar alterada em diversas situações, como resistência vascular pulmonar aumentada e constrição venosa pulmonar.¹⁷

A ventilação mecânica com pressão positiva modifica, de forma cíclica, as pressões intratorácicas, em comparação com a ventilação espontânea.¹³ De fato, durante a ventilação mecânica, tanto a PVC quanto a POAP aumentam secundariamente ao aumento na pressão intratorácica, pois há uma elevação da pressão transmural (pericárdica).¹³ Adicionalmente, a PVC e a POAP tendem a superestimar as pressões transmuralis em pacientes com pressão positiva ao final da expiração.¹ Além disso, ambos os índices são altamente dependentes da complacência ventricular, condição geralmente alterada em pacientes críticos.^{1,18}

Tanto a PVC, quanto a POAP são ineficazes em prever a responsividade à fluidoterapia em pacientes sépticos, politraumatizados, com insuficiência respiratória aguda, ou mesmo no período transoperatório de cirurgias cardíacas.^{3,19} Nestes indivíduos, a relação entre a PVC e/ou POAP e o volume diastólico final é fraca devido a alterações no tônus venoso, pressão intratorácica, complacência das câmaras cardíacas e até mesmo da geometria cardíaca.¹⁵ Apesar de valores reduzidos de PVC e/ou POAP sugerirem um quadro de hipovolemia, estes parâmetros não devem ser considerados isoladamente na decisão para administração de fluidos.^{14,15} Por outro lado, a associação de valores reduzidos de PVC e/ou POAP com outros sinais de déficit volêmico (taquicardia, hipotensão, débito urinário reduzido), pode indicar a necessidade de expansão volêmica agressiva.^{14,15}

A PVC possui uma significância clínica importante quando seus valores encontram-se nos extremos: valores de PVC negativos (ex: -2 mmHg) indicam estados de hipovolemia enquanto valores extremamente elevados (ex: acima de 12 mmHg) sugerem sobrecarga volêmica.¹⁵ Existem duas explicações para os índices estáticos de pré-carga não predizerem adequadamente a responsividade à fluidoterapia: 1) Nenhum destes índices fornece uma medida perfeita de pré-carga uma vez que esta envolve a relação dinâmica entre alterações de pressão volume da câmara cardíaca durante a sístole e diástole ventricular; 2) Devido a diferenças na contratilidade ventricular e função sistólica/diastólica as curvas que relacionam a pré-carga ventricular e o VS diferem entre cada indivíduo.^{14,18} Muito embora os valores “normais” de PVC sejam de 0 a 10 mmHg em cães,²⁰ não se pode afirmar que em um determinado animal a administração de fluidos para elevar a PVC de 2 mmHg para 6 mmHg resultará em um incremento máximo no VS, pois é possível que o VS máximo seja atingido com uma pressão de enchimento menor ou maior que 6 mmHg, dependendo da contratilidade/complacência das câmaras cardíacas, entre outros fatores, como exemplificado na Figura 1.

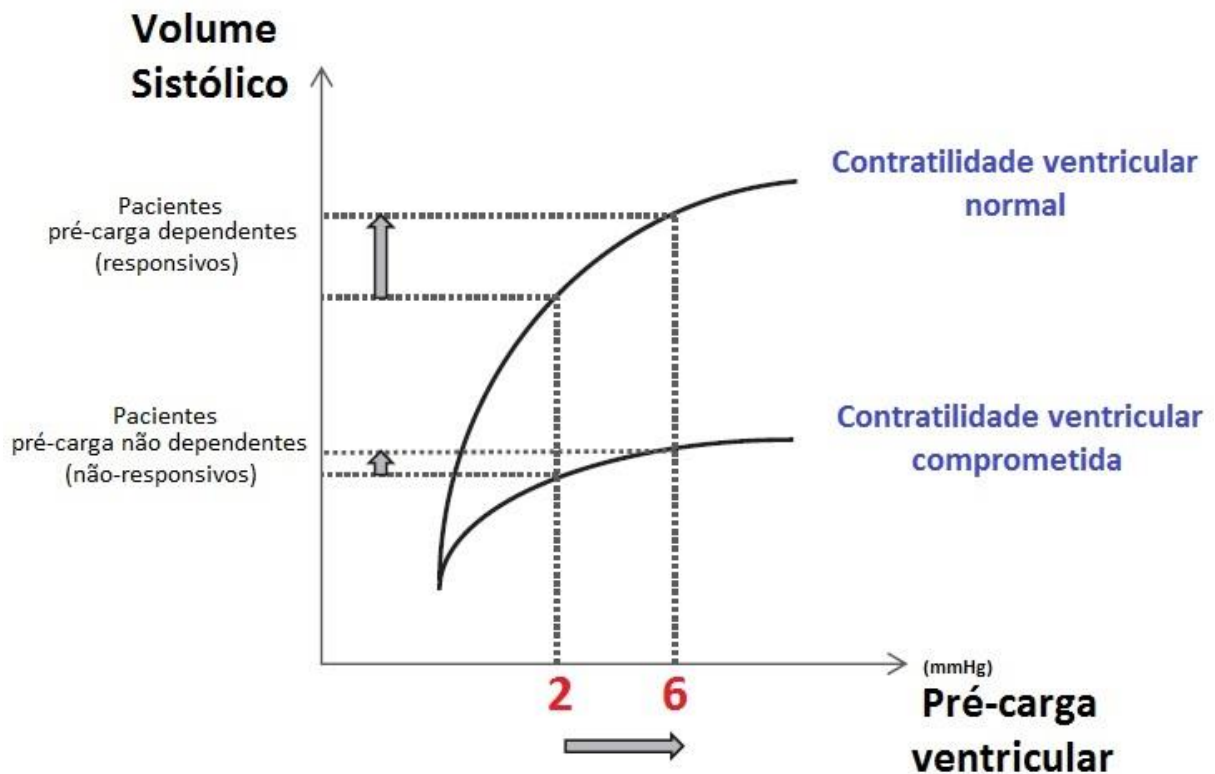


Figura 1. Representação esquemática da curva de Frank-Starling em dois indivíduos que, através de um desafio volêmico, apresentaram um aumento na pressão venosa central (PVC) de 2 mmHg para 6 mmHg. Observa-se que o indivíduo com contratilidade ventricular normal se beneficiou com a expansão volêmica por haver um incremento no volume sistólico (VS), enquanto que no indivíduo com contratilidade ventricular comprometida, apesar do incremento na PVC (pré-carga ventricular), não apresentou incrementos no VS. Adaptado de Guerin e colaboradores.¹⁴

2.3 Índices dinâmicos de pré-carga cardíaca

Os índices dinâmicos de pré-carga são assim denominados porque se baseiam na interação coração-pulmões em pacientes sedados/anestesiados, sob ventilação mecânica.^{2,8,15} O princípio do método dinâmico consiste em se induzirem reduções na pré-carga cardíaca para se observarem os efeitos no VS e/ou DC do paciente.^{2,14} A interação coração-pulmões é um mecanismo fundamental para se avaliar a função hemodinâmica,⁵ visto que alterações dinâmicas na pré-carga permitem ao clínico determinar o posicionamento relativo do paciente na curva de Frank-Starling, possibilitando se predizer se este indivíduo será responsivo ou não a expansão volêmica.¹⁵

O mecanismo de Frank-Starling descreve uma relação curvilínea entre a distensão das câmaras ventriculares ao final da diástole (pré-carga) e a função sistólica (VS) (Figura 2a).^{2,5} A pré-carga ótima é relacionada ao ponto de sobreposição mais adequado das miofibrilas actina e miosina para gerar a contração (sístole) ventricular.¹⁵ Portanto, um aumento na distensão miocárdica na diástole geralmente resulta em aumento do VS.⁵ Caso o limite de distensibilidade das câmaras cardíacas seja atingido, não ocorrerão aumentos adicionais do VS, mesmo com o incremento adicional das pressões de enchimento ventriculares.⁵ Em condições fisiológicas normais, ambos os ventrículos trabalham na porção de pré-carga dependência da curva de Frank-Starling.¹⁵ Em situações de insuficiência ventricular, a curva tende a ser mais achatada (Figura 2b).

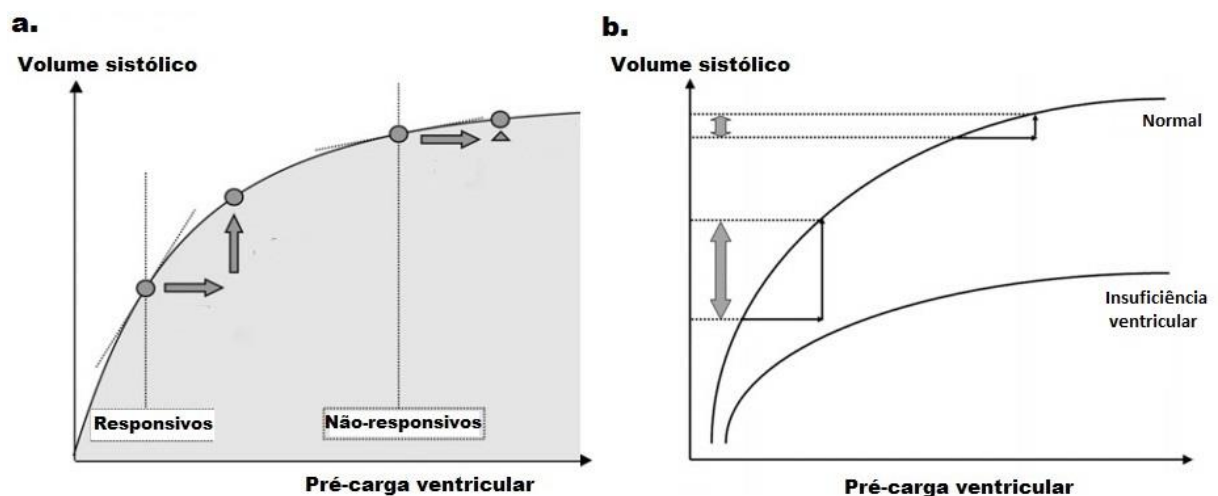


Figura 2. Curva de Frank-Starling demonstrando a relação entre pré-carga ventricular e volume sistólico: a) A porção ascendente da curva representa os pacientes que se encontram responsivos ao desafio volêmico, ou seja, há uma relação de pré-carga dependência; enquanto a porção achatada da curva representa os pacientes não responsivos ao desafio volêmico, ou seja, há uma relação de pré-carga independência; b) Um dos fatores que podem alterar a inclinação da curva de Frank-Starling é a presença de insuficiência ventricular. Adaptado de Hofer & Cannesson.⁵

A elevação da pressão intratorácica ocasionada pela ventilação mecânica reduz de forma intermitente o retorno venoso (pré-carga ventricular direita).⁵ Este efeito é o principal

responsável pela redução cíclica do VS observado em pacientes ventilados.^{5,8} Entretanto, não é apenas a pré-carga no lado direito do coração que é afetada pela ventilação mecânica. Antes que o VS seja reduzido pela diminuição cíclica do retorno venoso, o VS apresenta uma fase de elevação transitória, associada à interferência da ventilação mecânica sobre a função sistólica e diastólica, como se verifica a seguir.^{5,8}

Aumento transitório do volume sistólico durante a ventilação mecânica

Durante a fase inspiratória da ventilação mecânica ocorre um aumento transitório do VS do ventrículo esquerdo devido a dois fatores: 1) Aumento da pré-carga ventricular esquerda devido à compressão dos capilares localizados nas zona III de West (pressão alveolar < pressão arterial e venosa pulmonar), uma vez que a distensão alveolar causada pela ventilação mecânica causa ejeção do sangue contido nos capilares pulmonares destas áreas para o ventrículo esquerdo; 2) Redução da pós-carga ventricular devido ao aumento da pressão extracardíaca causado pela pressão pleural positiva induzida pela ventilação mecânica, facilitando assim a ejeção de sangue pelo ventrículo esquerdo.^{5,8,15}

Redução transitória do volume sistólico durante a ventilação mecânica

Concomitantemente ao aumento transitório VS do ventrículo esquerdo, o VS do ventrículo direito se reduz devido a dois fatores: 1) Redução da pré-carga ventricular direita devido à redução do fluxo sanguíneo (retorno venoso), ocasionado pela compressão da veia cava pela elevação da pressão pleural e pelo aumento da pressão intramural do átrio direito. 2) Aumento da pós-carga ventricular direita pela distensão dos capilares das zonas I (pressão arterial e venosa pulmonar < pressão alveolar) e II (pressão venosa pulmonar < pressão

alveolar < pressão arterial pulmonar) de West devido ao aumento da pressão alveolar durante a inspiração.^{5,8,15}

2.3.1 Variação da pressão sistólica e variação da pressão de pulso

Desde meados dos anos 70 e início dos anos 80, tem-se observado que a utilização da ventilação mecânica pode ser associada a oscilações cíclicas do traçado de pressão arterial invasiva.²¹ Estudos subsequentes, realizados no final da década de 80, correlacionaram tais alterações com as oscilações no traçado de pressão arterial com as oscilações no VS ocasionadas pela ventilação mecânica, e demonstraram pela primeira vez que a variação da pressão sistólica [VPS = pressão arterial sistólica máxima ($PAS_{\text{máx}}$) - pressão arterial sistólica mínima ($PAS_{\text{mín}}$)] se encontrava aumentada em animais hipovolêmicos; enquanto a reposição volêmica subsequente resultava em normalização/redução dos valores de VPS.²²⁻²⁴ Estes estudos formaram a base para o subsequente desenvolvimento do conceito de “índices dinâmicos de pré-carga”, os quais envolvem a avaliação dos efeitos da redução temporária/intermitente na pré-carga (no caso pela ventilação mecânica), visando determinar o posicionamento do indivíduo na curva de Frank-Starling.¹⁴

A elevação do VS, induzida pela fase inspiratória da ventilação mecânica, se reflete em aumento transitório da pressão arterial sistólica ($PAS_{\text{máx}}$) e da pressão de pulso ($PP_{\text{máx}}$). A $PP_{\text{máx}}$ é a diferença entre a $PAS_{\text{máx}}$ e a pressão arterial diastólica anterior.⁸ A redução do VS, apesar também de ocorrer durante a fase inspiratória, é observada na prática durante a expiração.^{5,15} A redução máxima do VS, induzida na fase inspiratória da ventilação mecânica, resulta na redução transitória da pressão arterial sistólica ($PAS_{\text{mín}}$) e na pressão de pulso mínima ($PP_{\text{mín}}$ = diferença entre a $PAS_{\text{mín}}$ e a pressão arterial diastólica anterior).⁸ Entretanto, tanto a $PAS_{\text{mín}}$ como a $PP_{\text{mín}}$ são observadas apenas durante a expiração devido ao atraso de

alguns batimentos até que a redução do VS do ventrículo direito seja refletida no ventrículo esquerdo e resulte em alterações do traçado de pressão arterial invasiva.^{8,21} As alterações cíclicas induzidas pela ventilação mecânica que ocorrem no VS e, consequentemente, no traçado de pressão arterial, são apresentadas na Figura 3.

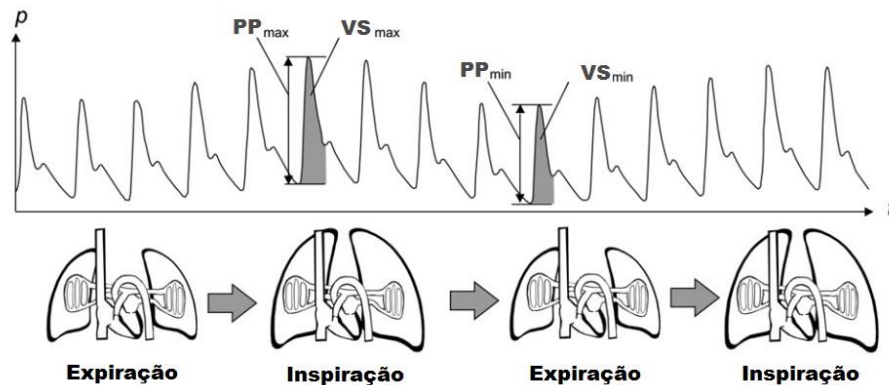


Figura 3. Interação coração-pulmões. A inspiração durante a ventilação mecânica resulta em aumento na pressão intratorácica e reduz o retorno venoso. A pré-carga ventricular esquerda aumenta devido à ejeção do sangue pelos pulmões e consequentemente, o volume sistólico e a pressão de pulso aumentam (VS_{max} e PP_{max} , respectivamente). Durante a expiração, o volume sistólico e a pressão de pulso diminuem devido à redução no retorno venoso ocorrida durante a inspiração (VS_{min} e PP_{min} , respectivamente). Adaptado de Hofer & Cannesson.⁵

Com base na análise do traçado de pressão arterial invasiva descrito anteriormente, é possível calcular a diferença entre a $PAS_{máx}$ e a $PAS_{mín}$, que corresponde à VPS. A VPS foi o primeiro índice dinâmico de pré-carga a ser empregado clinicamente em modelos animais.^{22,23} Para discriminar as alterações ocorridas durante as fases inspiratória e expiratória, a VPS foi dividida em dois componentes: Δup e $\Delta down$.²² O cálculo destes componentes é realizado através de uma PAS de referência, a qual é mensurada durante um período curto de apneia ou pausa no final da expiração (de 5 a 30 segundos).²² O tempo de apneia foi introduzido a fim de determinar a “verdadeira” PAS, a VPS (%) e seus componentes (Δup e $\Delta down$).²² O Δup é calculado com base na diferença entre a $PAS_{máx}$ e PAS de referência, refletindo o aumento na

PAS, induzido pelo aumento no VS do ventrículo esquerdo, um aumento na pressão aórtica extramural, ou ambos.⁸ O Δdown é calculado com base na diferença entre a PAS de referência e a $\text{PAS}_{\text{mín}}$, refletindo a diminuição no VS do ventrículo esquerdo relacionado à diminuição no VS do ventrículo direito.⁸ A figura 4 esquematiza estas alterações na PAS.

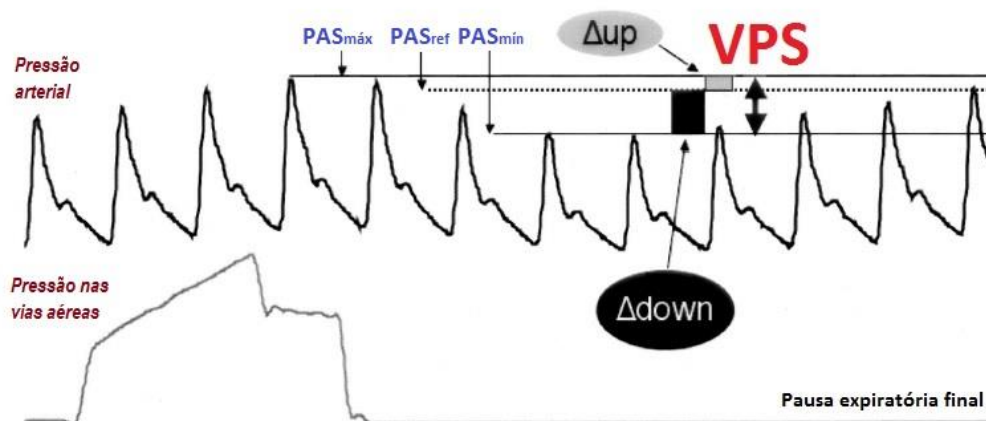


Figura 4. Representação do traçado de pressão arterial, com o Δup e Δdown , sobre o traçado de pressão das vias aéreas em um paciente sob ventilação mecânica. $\text{PAS}_{\text{máx}}$, pressão arterial sistólica máxima; $\text{PAS}_{\text{mín}}$, pressão arterial sistólica mínima; PAS_{ref} , pressão arterial sistólica de referência; VPS, variação da pressão sistólica. Adaptado de Michard.⁸

No final da década de 80 surgiram os primeiros estudos avaliando o impacto de alterações na pré-carga associadas à hemorragia seguida pela reposição volêmica sobre as alterações no traçado de pressão arterial induzidas pela ventilação mecânica.²²⁻²⁴ No estudo de,²² a hemorragia progressiva induzida pela retirada de até 30% do volume sanguíneo estimado, os valores de VPS, Δdown e DC apresentaram alterações mais precoces durante a evolução da perda sanguínea, enquanto os valores de PVC, FC ou PAM se alteraram apenas no estado hipovolêmico avançado. Visto que a VPS é menos pronunciada em cães de que em pacientes humanos, os autores empregaram uma jaqueta torácica inflável nos animais a fim de

mimetizar a complacência torácica do homem.²²⁻²⁴ Desta forma, os resultados destes estudos, apesar de pioneiros, não podem ser diretamente extrapolados para a espécie canina.

Em 1999, Michard e colaboradores²⁵ propuseram quantificar as oscilações na pressão arterial induzidas pela ventilação mecânica com o emprego da VPP. O cálculo da VPP se dá através da relação percentual entre a diferença da $PP_{\text{máx}}$ e $PP_{\text{mín}}$ sobre a média das duas variáveis ao longo de um mesmo ciclo respiratório, como mostra a fórmula: $VPP (\%) = 100 \times (PP_{\text{máx}} - PP_{\text{mín}}) / [(PP_{\text{máx}} + PP_{\text{mín}}) / 2]$.^{8,10,25,26}

A VPP parece ser um índice mais sensível na detecção de alterações da pré-carga induzidas pela perda volêmica que a VPS.²⁷⁻³⁰ Westphal e colaboradores³⁰ observaram que a PAM e a VPS se mantiveram estáveis até estados moderados de hemorragia (perda sanguínea > 30%), enquanto a VPP foi mais sensível em detectar estados de hemorragia leve (até 20% de perda sanguínea) em cães. Em diversos estudos clínicos e experimentais, tem-se observado que a VPP mostra-se como índice dinâmico de pré-carga mais sensível em prever a responsividade à fluidoterapia, em comparação ao $VPS/\Delta\text{down}$.²⁷⁻²⁹

Até meados dos anos 2000, o cálculo da VPP era feito de forma não automatizada, através da impressão do traçado de pressão arterial invasiva para realização de mensurações de forma manual ou através de análise computadorizada, o que dificultava seu uso na prática clínica.¹⁰ Foi então, desenvolvido no Brasil, um monitor dedicado para cálculo “online” (em tempo real) da VPP, no qual o valor médio da VPP é obtido por três períodos consecutivos de 10 ciclos respiratórios (ciclos 1 a 10, 2 a 11 e 3 a 12).¹⁰ Com o emprego deste monitor, valores de VPP > 12% foram capazes de identificar pacientes responsivos à fluidoterapia [indivíduos onde houve elevação de mais de 15% no índice cardíaco (IC) em resposta ao desafio volêmico].¹⁰ Desde então, inúmeros monitores hemodinâmicos vêm incorporando o algoritmo de cálculo “online” da VPP com base na pressão arterial invasiva.

Limitações do uso da VPP na prática clínica:

Algumas considerações devem ser feitas quando se utiliza a VPP para monitorar a responsividade à fluidoterapia. Primeiramente, o paciente deve estar sob ventilação mecânica com volume corrente (V_t) constante para que ocorram alterações cíclicas no VS, as quais são refletidas no traçado de pressão arterial.^{4,8} A assincronia paciente-ventilador, causada por esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica, é uma condição que deve ser evitada porque resulta em irregularidades em do VS e consequentemente nos valores de VPP.³¹

Volumes correntes relativamente reduzidos podem não produzir as alterações na pré-carga a ponto de alterar de forma cíclica o VS e o traçado de pressão arterial.³² Tendo-se em vista que a VPP depende da indução de alterações cíclicas no VS para sua efetividade como índice dinâmico de pré-carga, este parâmetro não possui sensibilidade adequada na detecção de pacientes humanos responsivos à fluidoterapia caso o V_t seja $< 8 \text{ mL/kg}$.³²

O emprego de valores de V_t e/ou de valores pressão positiva no final da expiração (PEEP) excessivamente elevados pode causar maiores reduções na pré-carga e no VS, com consequente elevação da VPP.^{25,33} Nestas condições, a VPP pode apresentar especificidade reduzida na identificação de indivíduos responsivos à fluidoterapia.^{25,33} Em cães sob ventilação mecânica, o uso de valores de V_t acima de 15 mL/kg devem ser evitados, pois resultam em elevação significativa da VPP.³³ Em um estudo realizado em pacientes humanos submetidos à ventilação mecânica, com valores de V_t constantes, a utilização de PEEP de $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ elevou a VPP de $9 \pm 7\%$ para $16 \pm 13 \text{ mmHg}$.²⁵

As mensurações da VPP devem ser realizadas na ausência de arritmias e/ou bradicardia.^{4,8,31} Enquanto as arritmias produzem artefatos na VPP devido às oscilações no VS causadas por diferenças no tempo de enchimento diastólico entre os batimentos cardíacos,

valores de FC reduzidos podem resultar em diminuição da VPP uma vez que as alterações na pré-carga serão menores devido ao maior tempo de enchimento dos ventrículos durante a diástole.⁸

O uso de fármacos vasoativos também pode influenciar na leitura da VPP.^{34,35} No período pós-operatório de pacientes humanos após cirurgia cardíaca a terapia vasodilatatória com o nitroprussiato aumentou a VPP, enquanto que a terapia vasopressora com norepinefrina não influenciou esta variável.³⁵ Westphal e colaboradores³⁴ demonstraram que o choque vasodilatatório em coelhos pode elevar a VPP para valores semelhantes aos observados no choque hipovolêmico, especialmente quando há hipotensão associada. A amplificação na pressão de pulso em estados de vasodilatação se dá pela diminuição do volume circulante, levando a um estado de hipovolemia relativa, aumento na complacência arterial e diminuição na pós-carga ventricular esquerda.³⁵

Enquanto a terapia vasopressora pode não alterar a VPP em pacientes normovolêmicos (Hadian et al, 2011), o uso de vasopressores reduz significativamente os valores de VPP que se encontram elevados devido a estados de hipovolemia.³⁶⁻³⁸ A estimulação adrenérgica produzindo aumento no tônus venoso com consequente centralização do volume sanguíneo e melhora da pré-carga é o principal mecanismo que pode estar envolvido na redução da VPP observada com a administração da norepinefrina.^{36,37}

Outro fator que pode interferir com a mensuração da VPP é a complacência arterial.^{8,39} Em idosos, pequenas alterações no VS induzidas pela ventilação mecânica podem produzir grandes alterações na pressão de pulso e na VPP devido à menor complacência arterial.⁸ Por outro lado, em indivíduos jovens, sem alterações vasculares, as alterações na pressão de pulso podem ser pequenas, apesar de alterações no VS semelhantes às ocorridas nos indivíduos idosos.⁸ Portanto, redução na complacência arterial pode estar associada à elevação da VPP.⁸

2.3.2 Índice de variabilidade pletismográfica

A oximetria de pulso é rotineiramente utilizada durante o procedimento anestésico com a função principal de monitorar a saturação de oxigênio arterial (SpO₂).^{12,40} A onda pletismográfica dos monitores de oximetria de pulso é determinada pelas oscilações na absorção de luz pela hemoglobina saturada com O₂, as quais são determinadas pelas alterações na pulsação/fluxo sanguíneo arterial.¹² Durante a sístole, a quantidade de hemoglobina saturada presente no local de mensuração (dedo, lobo auricular, ou no caso do cão, a língua) aumenta e, conseqüentemente, a absorção de luz é aumentada (pico da onda pletismográfica); enquanto o fenômeno inverso ocorre durante a diástole.⁴¹ Portanto, da mesma forma que a onda de pressão arterial invasiva, a onda pletismográfica apresenta oscilações devido às alterações na pré-carga induzidas pela ventilação mecânica.^{12,40,42}

Alguns monitores fornecem o parâmetro denominado Δ Plet, o qual depende da pressão de pulso intravascular, assim como da distensibilidade da parede vascular.⁴³ Evidências de que a onda pletismográfica pode fornecer dados úteis na avaliação do estado volêmico do paciente foram obtidas a partir de estudos comparando índices dinâmicos de pré-carga derivados da onda de pressão arterial invasiva (VPS/ Δ down) com a onda pletismográfica em pacientes hipovolêmicos sob ventilação mecânica.⁴² A partir dos anos 2000, estudos comparando o Δ Plet com a VPP demonstraram uma correlação linear positiva entre estas variáveis.⁴⁴ Da mesma forma que a VPP, o cálculo se dá na forma percentual, ao longo de um ciclo respiratório: $\Delta\text{Plet (\%)} = 100 \times (\text{Plet}_{\text{máx}} - \text{Plet}_{\text{mín}}) / [(\text{Plet}_{\text{máx}} + \text{Plet}_{\text{mín}}) / 2]$, onde $\text{Plet}_{\text{máx}}$ e $\text{Plet}_{\text{mín}}$ são a amplitude máxima e mínima da onda pletismográfica, respectivamente.^{9,41,44}

Até meados de 2000, o Δ Plet era calculado de forma não automatizada, através da medição da variação da amplitude da onda pletismográfica de forma manual. Assim foi elaborado um programa para realizar o cálculo em tempo real do Δ Plet, denominado pelo

fabricante como índice de variabilidade pletismográfica (IVP), o qual foi estudado por Cannesson e colaboradores.⁹ O IVP fornece a variação percentual do índice de perfusão (IP) em cada ciclo respiratório. O IP é calculado através da relação entre a quantidade de luz absorvida pelo leito vascular arterial (denominada corrente alternante: CA) sobre a quantidade de luz absorvida pela pele, tecidos e sangue não-pulsátil (denominada corrente constante: CC) e expresso de forma percentual, como mostra a fórmula: $IP (\%) = 100 \times CA/CC$, refletindo assim a amplitude máxima e mínima da onda pletismográfica através do $IP_{\text{máx}}$ e $IP_{\text{mín}}$, respectivamente. O IVP é calculado de acordo com a fórmula: $IVP (\%) = 100 \times (IP_{\text{máx}} - IP_{\text{mín}}) / IP_{\text{máx}}$.^{9,45,46}

Limitações do uso do IVP na prática clínica:

Dentre as limitações da monitoração do ΔP_{let} e do IVP, destaca-se a diminuição da qualidade/intensidade do sinal pletismográfico devido a reduções na perfusão periférica associadas ao estresse cirúrgico, hipotermia, uso de vasopressores e estados de choque.^{12,47} A localização do sensor de oximetria também pode influenciar na qualidade do sinal pletismográfico e, conseqüentemente, alterar a capacidade de obtenção de valores confiáveis de ΔP_{let} e do IVP. Em humanos, apesar de diferentes posicionamentos do sensor de oximetria (dedo, lobo auricular e testa) terem resultado em diferenças na capacidade de predição de pacientes responsivos à fluidoterapia, todos os posicionamentos do sensor foram considerados adequados para uso clínico.⁴⁶ Entretanto, para o emprego racional da fluidoterapia em pacientes com monitoração do IVP, deve-se considerar que os limiares de identificação de responsividade a fluidoterapia podem variar em função do posicionamento do sensor de oximetria de pulso (testa: > 15%, lobo auricular: > 16%, dedo: > 12%).⁴⁶

3. JUSTIFICATIVAS/OBJETIVOS

Os índices dinâmicos de pré-carga, os quais se baseiam na redução temporária da pré-carga para identificar o posicionamento relativo de cada indivíduo na curva de Frank-Starling, são guias importantes para determinação da necessidade de expansão volêmica.^{5,13-15} A VPP, derivada da análise do traçado de pressão arterial invasiva, e o IVP, derivado da análise da onda pletismográfica, são índices dinâmicos de pré-carga empregados clinicamente.⁴ Em humanos, valores de VPP acima de 12-13% são preditivos de responsividade à fluidoterapia, ou seja, aumentos substanciais no VS ($\geq 15\%$) são esperados com a expansão volêmica quando VPP é $> 12-13\%$.^{8,10,48}

Existe uma correlação linear positiva entre a VPP e o IVP, e a sensibilidade e especificidade da VPP e do IVP na predição de pacientes responsivos a desafios volêmicos são semelhantes em humanos.^{9,49} Os valores de corte do IVP, em humanos, para identificar responsividade à fluidoterapia podem variar conforme a idade, sendo em pacientes adultos de 10 a 14% e em pacientes pediátricos de 13 a 18%.⁵⁰ Porém estes valores não podem ser extrapolados para a espécie canina devido a diferenças na fisiologia cardiopulmonar entre as duas espécies. Considerando-se a característica não invasiva do IVP, há um crescente interesse na utilização deste parâmetro na monitoração da responsividade à fluidoterapia em pacientes veterinários.

Em um estudo recente, realizado em cães anestesiados com isoflurano, a retirada de 30% do volume sanguíneo estimado aumentou significativamente a VPP para valores $\geq 12\%$ em metade da população estudada.⁵¹ Entretanto, neste estudo em particular, o aumento da VPP ocorreu somente em cães que apresentaram hipotensão (PAM < 60 mmHg) ao final da indução da hemorragia. Com base neste estudo prévio, hipotetizou-se que estados

hipovolêmicos causados por hemorragia aguda seriam associados a elevações significativas na VPP em casos de hipovolemia associada à hipotensão, e que a reposição volêmica neste contexto retornaria a VPP a valores pré-hemorragia, refletindo o posicionamento dos animais na porção pré-carga dependente da curva de Frank-Starling. Hipotetizou-se também que o IVP, com o sensor de oximetria posicionado na língua, apresentaria uma boa correlação com a VPP em cães submetidos à hemorragia hipotensiva seguida por reposição volêmica com sangue autólogo.

Para testar as hipóteses acima mencionadas, o estudo objetivou:

1) Avaliar as alterações hemodinâmicas e da VPP e IVP induzidas por estados hipovolêmicos causados pela hemorragia hipotensiva, seguida pela reposição volêmica com sangue autólogo em cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica.

2) Avaliar a correlação entre a VPP e o IVP em cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica após a instituição da hemorragia hipotensiva e após a reposição volêmica com sangue autólogo.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais

O comitê de ética para uso de animais em experimentação da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” aprovou previamente o estudo (número de protocolo do CEUA: 104/2014). Foram empregados sete cães saudáveis da raça Pointer Inglês, com peso corpóreo entre 19,8-30,0 kg, e idade entre 20-23 meses, sendo cinco machos e duas fêmeas, não-castrados. A higidez foi atestada com base no exame físico e avaliação laboratorial (hemograma completo, função renal e hepática, hemogasometria) dentro dos valores de normalidade para a espécie.

4.2 Instrumentação e registro das variáveis

Os animais foram submetidos a jejum alimentar por 12 horas com água *ad libitum*. A anestesia foi induzida por meio de máscara facial conectada ao aparelho de anestesia^a através de um circuito anestésico, com uma concentração de 5 Vol% de isoflurano,^b diluído em um fluxo de 5 L/min de oxigênio a 100%. A intubação orotraqueal foi realizada após a perda do reflexo laringotraqueal, bem como do tônus mandibular e do reflexo interdigital em membro torácico. Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito e a sonda endotraqueal foi conectada ao aparelho de anestesia^a com analisador de gases incorporado para mensuração contínua das concentrações expiradas de isoflurano (ET_{ISO}) e de dióxido de carbono (ETCO₂). Após a intubação orotraqueal, o fluxo de oxigênio foi reduzido e mantido em 50 mL/kg/min, enquanto a concentração do isoflurano foi ajustada para manter plano anestésico cirúrgico

^a Aparelho de anestesia Dräger Primus, Drägerwerk AG & CO, Lübeck, Alemanha

^b Isoforine, Cristália Prof Quim e Farm LTDA, São Paulo, Brasil

(ausência de reflexos palpebrais e de esforços respiratórios espontâneos durante a respiração mecânica) até o final da instrumentação. Foi instituída a ventilação mecânica com volume controlado ($V_t = 12 \text{ mL/kg}$) e relação inspiração:expiração fixa (1:1,5). O volume minuto foi ajustado através de modificações na frequência respiratória para manter os valores de ETCO_2 próximos a 45 mmHg. A temperatura corpórea, medida através de um termistor localizado na artéria pulmonar, foi mantida entre 37 e 38°C através de um insuflador de ar aquecido^c

Realizou-se a cateterização percutânea de ambas as veias cefálicas com cateteres 20 G, sendo que um cateter foi empregado para a administração de solução de Ringer (2 mL/kg/h) durante todo o estudo por meio de bomba de infusão peristáltica,^d enquanto o outro cateter foi empregado para a reposição volêmica com sangue autólogo na última etapa do estudo.

Os valores de FC foram mensurados a partir do traçado eletrocardiográfico do monitor multiparamétrico,^e utilizando-se de eletrodos posicionados de acordo com a 2ª derivação de Einthoven. Os valores de PAM foram obtidos pelo monitor multiparamétrico^e através de um transdutor de pressão^f conectado a um cateter 20 G introduzido na artéria dorsal podal. Os valores da VPP, derivados do sinal da pressão arterial invasiva, foram mensurados através de um programa de análise,^g o qual sincroniza o cálculo em tempo real da VPP, com as fases inspiratória e expiratória da ventilação mecânica, obtidas através do traçado de pressão das vias aéreas.^h Este programa rejeita automaticamente os valores de VPP na presença de arritmias ou irregularidades do traçado de pressão das vias aéreas, pois estas condições estão associadas com valores de VPP erráticos.^{8,10}

^c Warmtouch, Mallinkrodt Medical, Pleasanton, CA, EUA

^d Bomba de infusão LP8x, Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, FL, EUA

^e Monitor DX 2020, Dixtal Biomédica / Philips, São Paulo, Brasil

^f TruWave PX 260, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA

^g Módulo de pressão arterial invasiva DX-ALIBP plus, Dixtal Biomédica, São Paulo, Brasil

^h Módulo de ventilação DX-AJVEN-0, Dixtal Biomédica / Philips, São Paulo, Brasil

O IVP, IP foram registrados através de um sensor do oxímetro de pulsoⁱ posicionado na porção média da língua conectado a um monitor.^j A língua era massageada e o sensor era reposicionado aproximadamente três minutos antes da coleta dos dados de cada momento, no intuito de aumentar sinal do IP para obtenção dos valores de IVP.

Através de um cateter introdutor 8F^k inserido na veia jugular esquerda, um cateter de termodiluição 7F^l foi introduzido até que o seu lúmen distal estivesse posicionado na artéria pulmonar. A confirmação do posicionamento correto foi baseada na observação das ondas de pressão características na tela do monitor multiparamétrico.^m Os lumens proximal e distal do cateter da artéria pulmonar, foram utilizados conectados a transdutores de pressão para mensuração da PVC e pressão média da artéria pulmonar (PMAP), respectivamente. Os valores de POAP foram obtidos por insuflação temporária do balão localizado na extremidade do cateter da artéria pulmonar com 0,8 mL de ar.

O DC (L/min) foi mensurado através de injeções intermitentes de 5 mL de solução resfriada (1-5 °C) de dextrose a 5% no lúmen proximal do cateter da artéria pulmonar. A temperatura da solução de dextrose a 5% foi mensurada por um termistor conectado entre a seringa contendo esta solução e a conexão proximal do cateter da artéria pulmonar. O DC em cada momento foi calculado como a média de três mensurações consecutivas.

A área de superfície corpórea (m²) foi calculada conforme a fórmula: $\text{Peso (gramas)}^{2/3} \times 10,1 \times 10^{-4}$. As variáveis hemodinâmicas foram calculadas de acordo com fórmulas padrão:

- Índice cardíaco (IC, mL/min/m²) = DC / superfície corpórea;

- Índice sistólico (IS, mL/bat/m²): IS = IC / FC;

ⁱ LNCS TC-1, Masimo Corporation, Irvine, CA, EUA

^j Monitor Masimo Radical-7, versão de software 7.7, Masimo Corporation, Irvine, CA, EUA

^k Kit Introdutor Percutâneo (Intro-Flex) n° 8F – Edwards Critical Care Division, U.S.A.

^l Cateter de Swan-Ganz, modelo 131HF7, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA

^m Monitor AS/3, Datex-Engstrom, Helsinki, Finlândia

- Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS, dinas/seg/cm⁻⁵/m²) = [(PAM – PVC) / IC] x 79,9.

Amostras de sangue arterial foram retiradas pelo cateter inserido na artéria dorsal podal para mensuração de hematócrito (Hct), proteína plasmática total (PPT), e hemogasometriaⁿ com valores corrigidos de acordo com temperatura do sangue da artéria pulmonar.

4.3 Ventilação mecânica

Ao final da instrumentação, o bloqueio neuromuscular foi instituído através da administração intravenosa de atracúrio (0,2 mg/kg bolus, seguido por 0,2 mg/kg/h) com o emprego de uma bomba de seringa.^o A efetividade do bloqueio neuromuscular foi determinada por meio da avaliação da resposta motora (flexão da articulação carpo-metacárpica) em resposta a uma série de quatro estímulos elétricos supramáximos^p administrados ao nervo ulnar. O bloqueador foi utilizado para evitar a interferência de esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica sobre o traçado da pressão arterial invasiva e da onda pletismográfica, com consequente alteração dos valores de VPP e IVP, respectivamente. Após o início da infusão de atracúrio o Vt e a relação inspiração:expiração foram mantidos constantes (12 mL/kg e 1:1,5, respectivamente), e a frequência respiratória foi ajustada para manter a pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂) em valores próximos de 45 mmHg, não excedendo o limite máximo de 26 respirações/minuto. A pressão de pico nas vias aéreas (P_{PICO}) e complacência dinâmica (C_{DYN} = P_{PICO} / volume corrente expirado) foram mensuradas pelos sensores de espirometria do ventilador mecânico.^a

ⁿ Aparelho de hemogasometria, modelo 348, Siemens Diagnostics, Halstead, Reino Unido

^o Digipump SR7x, Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, FL, EUA

^p Neuroestimulador E2107, BGE Médica LTDA, São Paulo, Brasil

4.4 Protocolo de hemorragia guiada à pressão

Após o término da instrumentação, a ET_{ISO} foi ajustada a fim de manter a PAM em 65 mmHg (limites de tolerância de ± 5 mmHg). Caso os valores da VPP fossem maiores que 15% após a estabilização da PAM em um intervalo de tempo de 10 minutos, um bolus de 5 mL/kg de colóide sintético^q era administrado pela via intravenosa visando estabilizar a VPP para valores menores que 15%. As variáveis estudadas foram coletadas após 30 minutos de estabilização dos valores de PAM dentro da faixa fixa desejada (60 a 70 mmHg) com o emprego de ET_{ISO} constante, caracterizando o momento basal (BASAL).

Após a coleta das variáveis no momento BASAL, iniciou-se a remoção progressiva de sangue através da torneira de 3 vias acoplada ao cateter introduzido na artéria podal dorsal contralateral ao cateter utilizado para mensuração da pressão arterial invasiva. O sangue foi retirado na velocidade de 1 mL/kg/min através de seringas de 20 mL contendo o anticoagulante citrato, fosfato, dextrose e adenina (CPDA). As seringas foram previamente preenchidas com o volume adequado de CPDA, calculado com base na relação entre o volume total de CPDA de bolsa (63 mL) e volume máximo de sangue acomodado pela bolsa (500 mL). O sangue removido em cada seringa foi imediatamente transferido para bolsas de coleta sanguínea não contendo anticoagulante.^r As bolsas de coleta foram constantemente homogeneizadas até o momento do seu emprego na reposição volêmica, ao final da indução da hipovolemia.

A remoção do sangue foi interrompida no momento em que a PAM atingisse valores entre 40 e 45 mmHg. Ao final da indução da hemorragia o volume total removido foi calculado, e as variáveis do momento hipovolemia (HV) foram coletadas.

^q Voluven 6%, Fresenius-Kabi Brasil LTDA, Barueri, Brasil

^r Bolsa de coleta sanguínea com CPDA, JP Indústria Farmacêutica SA, Ribeirão Preto, Brasil

4.5 Protocolo de reposição volêmica

Ao final da retirada do sangue e coleta de dados do momento HV, o volume total da bolsa de sangue (volume de sangue removido + volume de anticoagulante) foi imediatamente transfundido durante o período de 30 minutos por meio de uma bomba de infusão peristáltica.^d Conforme o volume total de sangue retirado, o volume total podia ser dividido em até duas bolsas de coleta. As variáveis estudadas foram novamente anotadas ao final da reposição volêmica com sangue autólogo (momento RV).

4.6 Recuperação anestésica

Após a coleta dos dados no momento RV, a administração de atracúrio foi interrompida e todos os cateteres foram removidos, permanecendo somente um acesso venoso (veia cefálica). O bloqueio neuromuscular foi revertido com a administração intravenosa de neostigmina (0,04 mg/kg) associada a atropina (0,02 mg/kg pela via intramuscular e 0,02 mg/kg pela via intravenosa) no momento em que houve o retorno de, no mínimo, 3 contrações do total de 4 contrações do membro torácico em resposta a estimulação elétrica do nervo ulnar.^p A ventilação espontânea foi instituída após a reversão farmacológica do bloqueio neuromuscular e a administração do isoflurano foi interrompida. Neste momento, os animais foram desconectados do circuito anestésico com 100% de O₂ e a sonda orotraqueal foi removida após o retorno do reflexo de deglutição.

Mensuraram-se o tempo total de anestesia (tempo decorrido desde a intubação orotraqueal até a interrupção da vaporização do isoflurano) e o tempo de recuperação (tempo decorrido desde a interrupção da vaporização do isoflurano até que animais estivessem em

posição quadrupedal). Uma única dose de meloxicam (0,2 mg/kg) foi administrada pela via intravenosa ao final da anestesia.

4.7 Análise estatística

As variáveis foram analisadas com o emprego de um programa estatístico.^s A normalidade da distribuição das variáveis foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. A análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, seguida pelo teste de comparação múltipla de Tukey foi utilizada para comparar as variáveis obtidas momentos BASAL, HV e RV. As alterações na VPP e no IVP induzidas pela hemorragia (VPP ou IVP registrados após a hemorragia menos seus valores correspondentes aos registrados no momento BASAL) e as alterações na VPP e no IVP induzidas pela RV (VPP ou IVP registrados após a RV menos seus valores correspondentes após a hemorragia) foram comparadas através do teste t pareado. A associação entre VPP e IVP foi avaliada pela análise de regressão linear de Pearson. Os valores são apresentados como média e desvio padrão e o nível de significância foi de $P < 0,05$.

^s Prism para Windows, versão 6,01, Graphpad Software Inc, La Jolla, CA, EUA

5. RESULTADOS

Os parâmetros basais foram coletados 159 ± 33 minutos após a indução da anestesia e o tempo total de anestesia foi de 289 ± 36 minutos. O valor de ET_{ISO} ajustado para manter a PAM em 65 mmHg (± 5 mmHg de tolerância) durante 30 minutos antes do momento BASAL foi de $1,9 \pm 0,5\%$. Um total de 3/7 animais recebeu um único bolus de 5 mL/kg de coloide visando reduzir a VPP para valores menores que 15% no momento BASAL. Os parâmetros destes três animais são apresentados na tabela 1. A VPP registrada antes do bolus de coloide nestes animais variou entre 17 a 19%. No momento BASAL, a VPP destes animais variou entre 10 e 12%.

Tabela 1 – Variáveis hemodinâmicas (média $\pm$ desvio padrão) dos três animais que receberam bolus de coloide sintético (5 mL/kg/10 min) durante o período de estabilização da ET_{ISO} , previamente à coleta dos parâmetros basais.

Variáveis hemodinâmicas	Antes do bolus de coloide	Momento BASAL
IC (L/min/m²)	$2,9 \pm 0,6$	$3,7 \pm 0,9$
IS (mL/bat/m²)	$27,7 \pm 4,8$	$33,6 \pm 8,9$
FC (bpm)	106 ± 2	111 ± 2
PAM (mmHg)	66 ± 2	65 ± 2
VPP (%)	18 ± 1	11 ± 1

IC, índice cardíaco; IS, índice sistólico; FC, frequência cardíaca; PAM, pressão arterial média; VPP, variação da pressão de pulso.

As variáveis hemodinâmicas obtidas no momento BASAL, HV e RV são apresentadas nas Figuras 5 e 6. O volume total de sangue retirado para diminuir a PAM para 45 mmHg (± 5 mmHg de tolerância) foi de 25 ± 5 mL/kg (correspondente a $31 \pm 6\%$ do volume sanguíneo

total estimado – 80 mL/kg). Comparativamente ao momento BASAL, os valores de IS e IC foram significativamente reduzidos pela hemorragia (redução de 41% e 44% nos valores médios momento HV, respectivamente); enquanto a RV normalizou estes valores.

A PVC diminuiu significativamente após a indução da hemorragia (momento HV) em relação ao momento BASAL (77% de redução nos valores médios). Um aumento significativo na PVC foi registrado após a RV em relação aos momentos BASAL e HV (49% e 543% de elevação comparativamente aos valores médios dos momentos BASAL e HV, respectivamente). Os valores da POAP apresentaram diferenças estatísticas significativas similares às registradas com a PVC.

A indução da hipovolemia foi associada a uma redução significativa da FC em relação ao momento BASAL (6% de redução nos valores médios). A RV foi associada a uma elevação significativa da FC comparativamente aos momentos BASAL e HV (7% e 15% de elevação em relação aos valores médios observados nos momentos BASAL e HV, respectivamente).

Comparativamente aos valores basais, a PAM foi significativamente reduzida pela indução da hemorragia (33% de redução nos valores médios no momento HV). A RV com sangue autólogo aumentou significativamente a PAM em comparação ao momento HV (36% de aumento nos valores médios). Entretanto, a PAM obtida após a RV permaneceu significativamente menor que a PAM no momento BASAL (9% de redução nos valores médios). A PMAP apresentou diferenças estatísticas semelhantes às observadas para a PAM. A indução da hemorragia causou elevação significativa do IRVS em relação ao momento BASAL (28% de aumento no momento HV); enquanto a A RV causou diminuição significativa do IRVS em relação aos momentos BASAL e HV (24% e 41% de redução nos valores médios em relação aos momentos BASAL e HV, respectivamente).

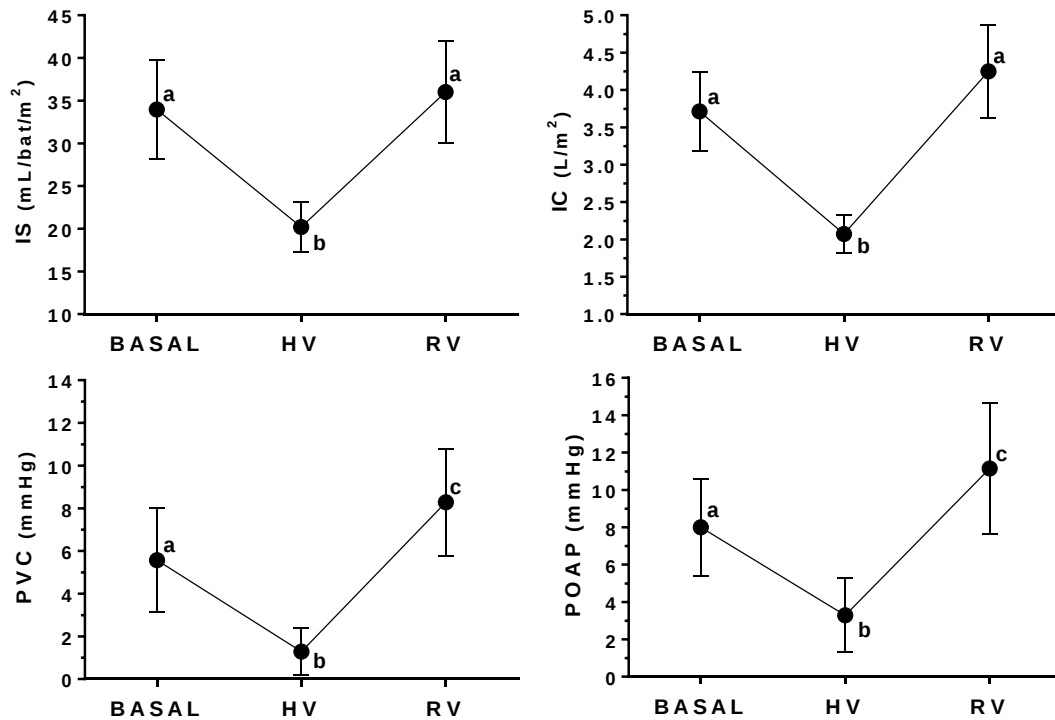


Figura 5. Variáveis hemodinâmicas (média $\pm$ desvio padrão) obtidas em sete cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica submetidos à hemorragia controlada visando reduzir a PAM de 65 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento BASAL para 45 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento hipovolemia (HV). Subsequentemente à hemorragia, realizou-se a transfusão do sangue autólogo (momento reposição volêmica: RV).

IS: índice sistólico; IC: índice cardíaco; PVC: pressão venosa central; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar

a,b,c: médias seguidas por letras distintas diferem significativamente entre si (Tukey, $P < 0,05$).

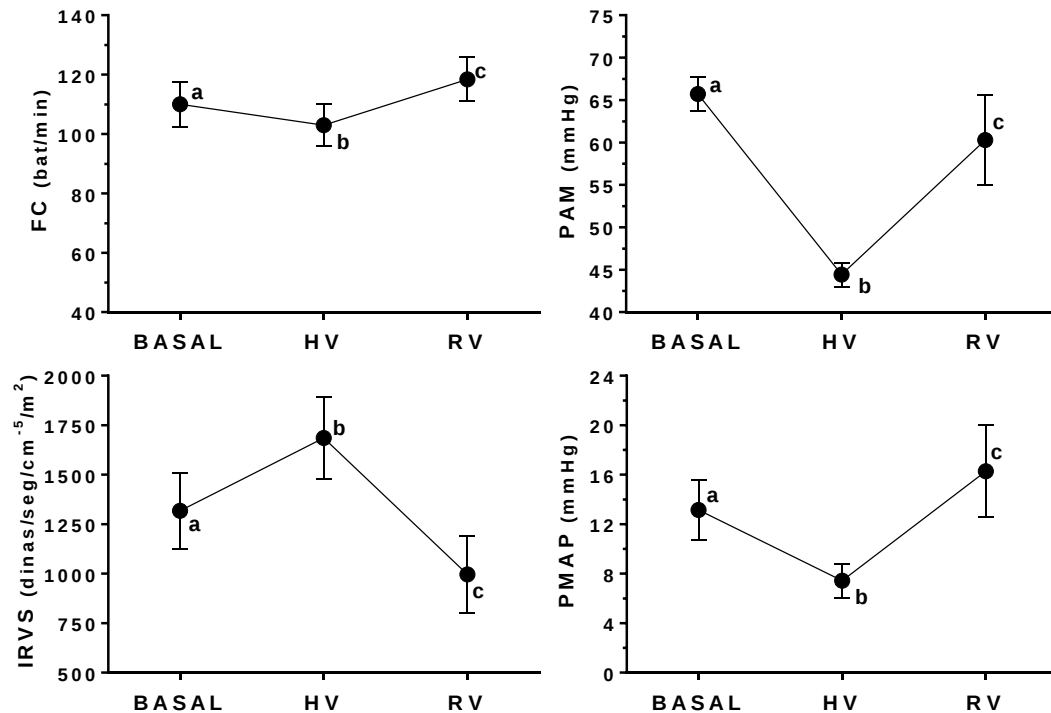


Figura 6. Variáveis hemodinâmicas (média $\pm$ desvio padrão) obtidas em sete cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica submetidos à hemorragia controlada visando reduzir a PAM de 65 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento BASAL para 45 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento hipovolemia (HV). Subsequentemente à hemorragia, realizou-se a transfusão do sangue autólogo (momento reposição volêmica: RV).

PAM: pressão arterial média; IRVS: índice de resistência vascular sistêmica; FC: frequência cardíaca; PMAP: pressão média da artéria pulmonar

a,b,c: médias seguidas por letras distintas diferem significativamente entre si (Tukey, $P < 0,05$).

Os gráficos de dispersão da VPP, IVP e IP são apresentados na figura 7. Os valores de VPP e IVP aumentaram significativamente no momento HV em relação ao momento BASAL (de $9 \pm 2\%$ para $20 \pm 6\%$ e de $13 \pm 2\%$ para $18 \pm 4\%$, respectivamente). Após RV com sangue autólogo, tanto a VPP como o IVP retornaram a valores que não diferiram dos valores do momento BASAL ($7 \pm 3\%$ e $10 \pm 3\%$, respectivamente). Não houve diferenças significativas nos valores de IP entre os momentos avaliados.

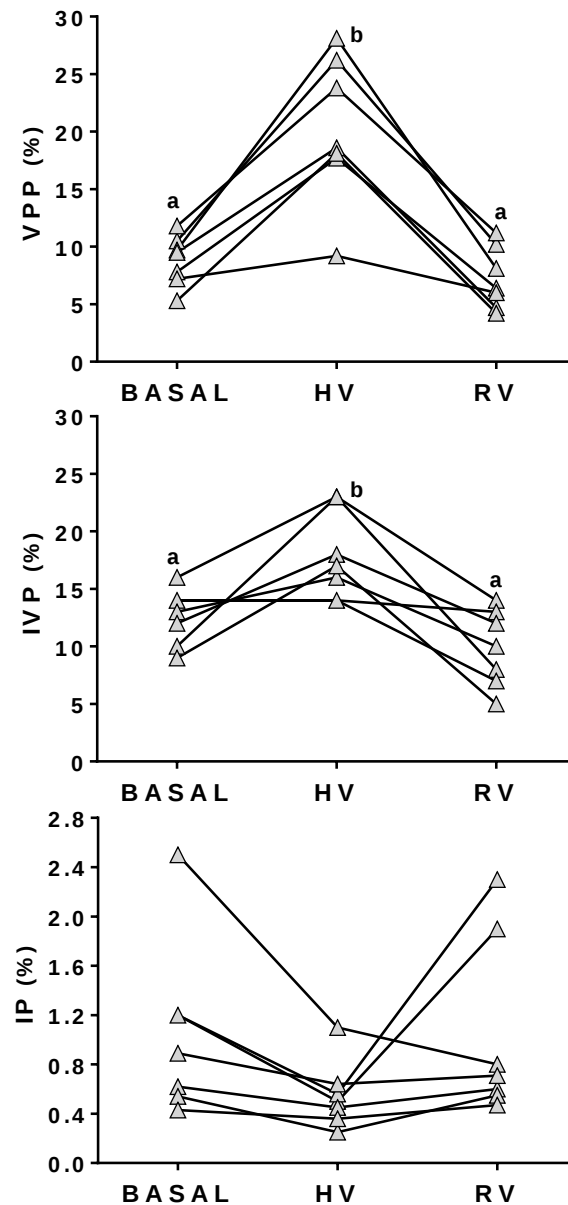


Figura 7. Diagramas de dispersão da variação da pressão de pulso (VPP), índice de variabilidade pletismográfica (IVP) e índice de perfusão (IP) obtidos em sete cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica submetidos à hemorragia controlada visando reduzir a PAM de 65 mmHg (± 5 mmHg de variação) no momento BASAL para 45 mmHg (± 5 mmHg de variação) no momento hipovolemia (HV). Subsequentemente à hemorragia, realizou-se a transfusão do sangue autólogo (momento reposição volêmica: RV). a,b,c: Letras distintas diferem significativamente entre si (Tukey, $P < 0,05$).

As alterações na VPP e no IVP induzidas pela hemorragia e pela RV são apresentadas na Figura 8. As alterações induzidas pela hemorragia foram significativamente maiores para a

VPP ($11 \pm 5\%$) em relação ao IVP ($5 \pm 5\%$). As alterações induzidas pela RV também foram significativamente maiores para a VPP ($-13 \pm 5\%$) em relação ao IVP ($-8 \pm 5\%$).

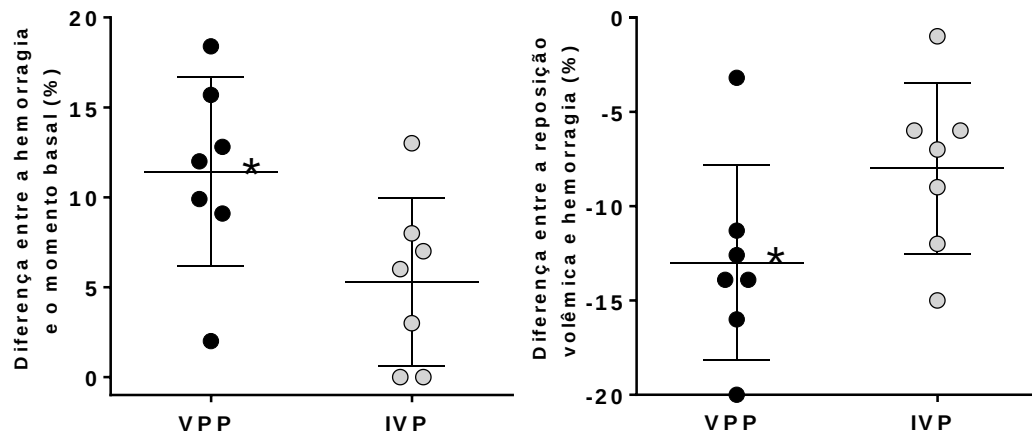


Figura 8. Diagramas de dispersão e médias ($\pm$ desvio padrão) das diferenças entre os valores de variação de pressão de pulso (VPP) e índice de variabilidade pletismográfica (IVP) observados após a indução da hemorragia e os valores correspondentes destas variáveis no momento BASAL, e das diferenças entre os valores de VPP e IVP observados após a reposição volêmica e os valores correspondentes destas variáveis após a hemorragia. Os valores foram obtidos em sete cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica.

* Diferença significativa entre a VPP e o IVP (teste t pareado, $P < 0,05$).

A correlação entre VPP e IVP é apresentada na Figura 9. A inclinação da reta da equação da regressão linear ($Y = 0,54x + 6,93$) diferiu significativamente de zero ($P < 0,0001$). Houve uma correlação linear positiva (coeficiente de correlação = 0,69) entre as variáveis.

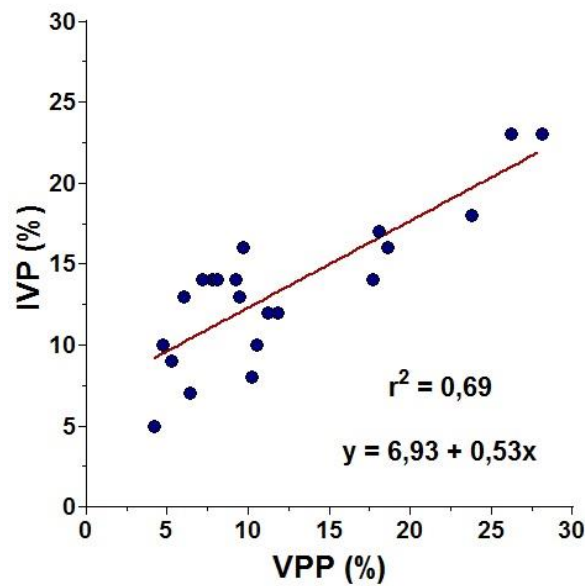


Figura 9. Correlação entre a VPP e o IVP observada em sete cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica submetidos à hemorragia controlada visando reduzir a PAM de 65 mmHg (± 5 mmHg de variação) no momento BASAL para 45 mmHg (± 5 mmHg de variação) no momento hipovolemia (HV). Subsequentemente à hemorragia, realizou-se a transfusão do sangue autólogo (momento reposição volêmica: RV). A equação e reta de regressão e o coeficiente de correlação são descritos

Não foram observadas diferenças significativas nos valores do Hct, enquanto os valores da PPT diminuíram significativamente no momento HV em relação ao momento BASAL (tabela 2). O pH arterial se reduziu significativamente no momento HV em relação ao momento basal. A PaCO_2 aumentou significativamente no momento RV em relação ao momento BASAL, enquanto a PaO_2 e o excesso de bases não diferiram ao longo do estudo. A frequência respiratória se elevou significativamente durante a RV, comparativamente aos momentos basal e HV.

Tabela 2 - Variáveis fisiológicas (média $\pm$ desvio padrão) obtidas sete cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica submetidos à hemorragia controlada visando reduzir a PAM de 65 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento BASAL para 45 mmHg ($\pm$ 5 mmHg de variação) no momento hipovolemia (HV). Subsequentemente à hemorragia, realizou-se a transfusão do sangue autólogo (momento reposição volêmica: RV).

Variável	Momento		
	BASAL	HV	RV
Hct (%)	42 $\pm$ 5	42 $\pm$ 4	43 $\pm$ 5
PPT (g/dL)	5,1 $\pm$ 0,3 ^a	4,6 $\pm$ 0,4 ^b	4,7 $\pm$ 0,5 ^{ab}
pH	7,28 $\pm$ 0,03 ^a	7,24 $\pm$ 0,06 ^b	7,27 $\pm$ 0,04 ^{ab}
PaCO₂ (mmHg)	46,7 $\pm$ 4,5 ^a	48,4 $\pm$ 6,4 ^{ab}	49,9 $\pm$ 6,0 ^b
PaO₂ (mmHg)	480,7 $\pm$ 16,6	502,1 $\pm$ 33,5	485,6 $\pm$ 12,1
BE (mmol/L)	-5,5 $\pm$ 1,6	-7,0 $\pm$ 2,0	-5,5 $\pm$ 1,5
<i>f</i> (respirações/min)	20 $\pm$ 2 ^a	20 $\pm$ 3 ^a	23 $\pm$ 3 ^b
P_{pico} (cmH₂O)	10 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1	11 $\pm$ 1
C_{din} (mL/cmH₂O)	34 $\pm$ 2	37 $\pm$ 5	34 $\pm$ 6
T (°C)	37,8 $\pm$ 0,5	37,8 $\pm$ 0,4	37,5 $\pm$ 0,3

Hct, hematócrito; PPT, proteína plasmática total; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial arterial de dióxido de carbono; PaO₂, pressão parcial de oxigênio arterial; BE, excesso de bases; *f*, frequência respiratória; P_{pico}, pressão de pico inspiratória; C_{din}, complacência dinâmica; T, temperatura corpórea.

a,b: Médias seguidas por letras superescritas distintas são significativamente diferentes entre si (Tukey, $P < 0,05$).

Todos os animais se recuperaram da anestesia sem intercorrências ou complicações pós-anestésicas. No momento da remoção da sonda endotraqueal, todos os cães apresentaram ventilação dentro da normalidade (ETCO₂ < 45 mmHg e SpO₂ $\geq$ 95% após a desconexão do circuito anestésico). O tempo decorrido desde a interrupção da vaporização do isoflurano até momento em que os animais se apresentaram em posição quadrupedal sem ataxia foi de 69 $\pm$ 59 minutos.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que, na maioria dos cães anestesiados com isoflurano, a VPP aumenta significativamente em estados hipovolêmicos associados à hipotensão ($PAM < 60$ mmHg). Estes resultados confirmam a hipótese levantada a partir de um estudo prévio, no qual a hemorragia controlada a volume (retirada de sangue de 30% do volume sanguíneo estimado) aumentou a VPP apenas nos cães que apresentavam hipotensão ($PAM < 60$ mmHg) associada ao estado hipovolêmico.⁵¹ Com o modelo experimental do presente estudo, as alterações da VPP demonstraram que a maioria dos animais se encontrava na porção pré-carga dependente da curva de Frank-Starling, uma vez que a RV induziu elevação significativa dos valores de IC e IS, paralelamente à redução da VPP em relação aos valores observados após a indução da hemorragia. Embora a VPP e o IVP tenham se correlacionado positivamente, as alterações no IVP induzidas pela hemorragia associada à hipotensão seguida pela RV foram de menor magnitude que as alterações da VPP nestas condições. Devido às alterações de pequena magnitude observadas para o IVP, é possível que estados de hemorragia acompanhados por hipotensão não sejam reconhecidos quando o IVP está sendo monitorado com o sensor de oximetria de pulso posicionado na língua.

Após a indução de hemorragia associada à hipotensão, observaram-se reduções significativas na PVC e na POAP paralelamente à redução significativa do IC e IS. Subsequentemente à RV com sangue autólogo, a PVC e a POAP elevaram-se significativamente, ao mesmo tempo em que houve retorno do IC e do IS aos valores basais. Embora estas observações estejam alinhadas com o conceito de que alterações na PVC e na PAOP refletem a responsividade à expansão volêmica, estes índices estáticos de pré-carga geralmente não são confiáveis para prever se aumentos significativos no IC e IS irão ocorrer

em resposta à expansão volêmica, tanto em pacientes sépticos como saudáveis.^{1,17-19} A falta de correlação entre os índices estáticos de pré-carga e alterações no IC e IS em condições clínicas pode ser explicada pelo volume diastólico final (e, conseqüentemente, o VS) não ser influenciado somente por pressões intracavitárias, mas também por outros fatores, como a complacência nas câmaras cardíacas, pressões transmuralis (a diferença entre pressões externa e interna das câmaras cardíacas) e o tônus dos vasos de capacitância venosa.^{1,15,17-19}

Espera-se que ocorra um aumento na FC em estados de hemorragia associados à hipotensão devido ao aumento na atividade simpática associada à diminuição da atividade dos barorreceptores. No presente estudo, a hemorragia hipotensiva coincidiu com uma diminuição significativa na FC, a qual não foi clinicamente relevante por ser de pequena magnitude (6% de redução nos valores médios da FC após a indução da hemorragia em relação aos valores médios do momento BASAL). O isoflurano causa uma inibição dose-dependente da atividade simpática e do reflexo barorreceptor.⁵² A anestesia foi mantida com valores médios de ET_{ISO} ($1,9 \pm 0,5\%$) que induziram profundidade anestésica moderada, sendo estas concentrações suficientes para suprimir o reflexo barorreceptor a ponto de impedir o aumento compensatório na FC que seria esperado durante a hemorragia associada à hipotensão.

A redução da PAM induzida pelo aumento na ET_{ISO} é atribuída às propriedades vasodilatatórias do isoflurano e à diminuição no tônus simpático ocasionado pelo agente anestésico inalatório.⁵³ O emprego de valores de ET_{ISO} titulados com o objetivo de produzir valores de PAM basais dentro de uma faixa pré-definida (65 mmHg, com 5 mmHg de variação) foi adotado porque o uso de valores de ET_{ISO} fixos poderia resultar em maior variabilidade nos parâmetros cardiovasculares devido às diferenças interindividuais na sensibilidade de cada animal aos efeitos depressores cardiovasculares do anestésico inalatório, e a eventual ocorrência de hipotensão (PAM < 60 mmHg) antes da hemorragia não permitiria

testar a hipótese de que a hipovolemia associada à hipotensão resultaria em elevação dos valores de VPP.

A VPP e o IVP não são unicamente indicadores de estado volêmico, mas também parâmetros que podem predizer quais indivíduos são responsivos à expansão volêmica (ou seja, posicionados na porção pré-carga dependente da curva de Frank-Starling, os quais podem ou não apresentar déficit volêmico).^{6,8-10,48-50} Em 3/7 animais, a VPP apresentou valores acima de 15% (17 a 19%) durante período de estabilização (antes da indução da hemorragia) e, nestes animais, o aumento do volume circulante/pré-carga cardíaca foi induzido através da administração de coloide sintético (5 mL/kg durante 10 min). Nestes 3 animais houve redução da VPP durante a coleta das variáveis no momento BASAL, com valores de VPP entre 10 e 12%. Como os valores de VPP que discriminam os pacientes responsivos dos não-responsivos ao desafio volêmico não foram determinados para a espécie canina até a presente data, optou-se arbitrariamente por manter a VPP < 15% antes da hemorragia com base no estudo realizado com suínos, onde os valores de VPP entre 12 a 15% foram preditivos à responsividade volêmica.⁵⁴ A administração do bolus de coloide sintético para manter a VPP < 15% antes da indução da hemorragia foi realizada fim de testar a hipótese de que a hemorragia associada à hipotensão poderia levar a um aumento significativo na VPP.

A administração do coloide sintético em 3/7 cães antes da indução da hemorragia pode ter aumentado o volume circulante nestes animais. Porém, sua administração não produziu um viés nos resultados porque a hemorragia foi realizada até a redução da PAM alvo para valores entre 40 e 50 mmHg, e qualquer aumento no volume circulante que pudesse tornar mais difícil produzir o nível desejado de hipotensão seria retirado com esta metodologia. Em um dos animais tratados com coloide, o volume de sangue retirado foi relativamente elevado (35 mL/kg) comparativamente ao restante da população, enquanto o volume sanguíneo retirado

nos outros dois animais tratados com o coloide (24 e 25 mL/kg) não diferiu substancialmente do volume retirado nos animais que não receberam fluidoterapia adicional (19 a 26 mL/kg).

Outro resultado de importância clínica no presente estudo foi a correlação positiva entre a VPP e o IVP. Estudos com pacientes humanos demonstraram coeficientes de correlação (r) entre as duas variáveis com valores entre 0,50 e 0,72.^{6,9,49} No presente estudo, o coeficiente de correlação entre a VPP e o IVP foi ligeiramente superior (0,83) aos estudos realizados no homem. Apesar da correlação positiva entre as duas variáveis, as alterações na VPP foram de maior magnitude em relação às alterações observadas no IVP após a indução da hemorragia e após a RV com sangue autólogo. Esta observação sugere que a VPP pode apresentar melhor sensibilidade que o IVP na detecção de estados de hipovolemia associada à hipotensão. Em pacientes humanos sob ventilação mecânica, a VPP e o IVP demonstraram ter sensibilidade e especificidade semelhantes na detecção da responsividade à fluidoterapia (ou seja, a habilidade da expansão volêmica produzir um aumento substancial no VS e DC).⁶ Estudos futuros são necessários para comparar a sensibilidade e especificidade da VPP e do IVP na detecção de pacientes que se beneficiam da expansão volêmica, assim como determinar os valores destes índices capazes de diferenciar os pacientes responsivos dos não responsivos à fluidoterapia em pacientes veterinários.

As alterações no IP observadas no presente estudo não se relacionaram com a hemorragia associada à hipotensão seguida por RV com sangue autólogo. Os valores do IP mantiveram-se acima do valor mínimo (0,2) recomendado para evitar um sinal pletismográfico fraco/ruim, os quais poderiam produzir valores de IVP não confiáveis.⁴⁹ Em humanos, o posicionamento do sensor de oximetria de pulso no dedo indicador demonstra resultados satisfatórios para o IP, porém o uso de fármacos vasopressores, como a norepinefrina, diminui os valores do IP e produz ondas pletismográficas inadequadas em um número substancial de pacientes, pois esta classe de fármacos causa diminuição no fluxo

sanguíneo periférico.⁵⁵ Não há estudos em cães visando determinar o melhor local para posicionar o sensor do oxímetro de pulso a fim de tornar ótimo o sinal do IP, assim optou-se por escolher a língua como local padrão, já que se trata de uma região padronizada para mensuração da oximetria de pulso na prática clínica de pequenos animais. A pressão prolongada do clipe do sensor em um único local da língua normalmente resulta em uma onda pletismográfica de baixa qualidade, e consequentemente valores de saturação da hemoglobina mais baixos em da função de perfusão reduzida e estase venosa, podendo levar a valores de IP também reduzidos.

A espécie canina foi empregada em estudos para avaliar as alterações da VPP durante estados de hemorragia graduada,²⁹ e em estudos nos quais utilizaram pioneiramente parâmetros derivados da análise do traçado de pressão arterial (VPS) para estimar as alterações na pré-carga induzidas pela ventilação mecânica durante a hemorragia aguda seguida pela RV.^{22,24} Entretanto, nestes estudos prévios utilizava-se uma jaqueta torácica inflável ao redor do tórax dos cães a fim de mimetizar a complacência torácica/pulmonar humana. Devido ao impacto destas manipulações sobre o retorno venoso e valores de VPP, comparativamente a cães com complacência torácica-pulmonar normal, a aplicação clínica destes estudos prévios é limitada na espécie canina e os resultados não podem ser comparados diretamente com os resultados do presente estudo.

O volume corrente foi mantido constante (12 mL/kg) durante todo o experimento, com os animais sob o bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio, a fim de promover um relaxamento muscular adicional e prevenir a assincronia entre paciente e ventilador. Mudanças no volume corrente e/ou situações onde os pacientes apresentem esforços respiratórios espontâneos, em assincronia com os movimentos respiratórios mandatórios determinados pelo ventilador, podem alterar a pressão intrapleural e o retorno venoso, resultando em valores não confiáveis de VPP e IVP.^{29,33,45}

A frequência respiratória (e consequentemente o volume-minuto) limitada em até 26 movimentos/minuto no presente estudo resultou em hipercapnia discreta (PaCO_2 entre 45 e 50 mmHg) na maioria dos animais, enquanto um animal apresentou hipercapnia moderada (PaCO_2 entre 53 e 63 mmHg). Como não houve aumento do volume-minuto para normalizar os níveis da PaCO_2 , os animais também apresentaram acidemia (pH entre 7,18 e 7,35) durante o estudo. Elevações discretas na PaCO_2 (de 40 para 52 mmHg) causam um aumento no IC / FC concomitantemente à diminuição no IRVS,⁵⁶ portanto pode ter havido algum grau de estimulação cardiovascular secundária à hipercapnia nos animais no presente estudo. Apesar de a hipercapnia poder ter alterado a resposta cardiovascular à hemorragia, a retirada sanguínea até a PAM diminuir para valores entre 40 e 50 mmHg resultaram em respostas hemodinâmicas esperadas durante a hipovolemia (diminuição no IC e aumento no IRVS). Limitar a frequência respiratória em 26 movimentos/minuto foi uma prioridade maior do que prevenir o aumento na PaCO_2 , porque aumentos excessivos na frequência respiratória podem diminuir o tempo expiratório a ponto de não permitir tempo suficiente para o registro da PP_{min} (a qual invariavelmente ocorre durante a fase expiratória em indivíduos sob ventilação mecânica).⁵⁷

A principal limitação do presente estudo foi o número relativamente reduzido de animais estudados. A falta de aumento na VPP e no IVP em um animal (14% da população estudada) após a indução da hemorragia hipotensiva seguida pela RV com sangue autólogo pode ter sido atribuída a outros fatores não controlados por este estudo. Neste animal em particular, a VPP se alterou de 7% (momento BASAL), para 9% (momento HV), seguida pelo retorno a 6% (momento RV). A VPP (e consequentemente o IVP) é influenciada por mudanças no volume circulante, complacência arterial, frequência e ritmo cardíacos, volume corrente, complacências pulmonar e torácica, e insuficiência ventricular.⁸ A análise dos parâmetros cardiovasculares e da mecânica pulmonar deste animal não mostrou nenhuma

diferença no padrão de resposta frente à hemorragia e subsequente RV que pudessem explicar a ausência de mudanças consistentes na VPP no presente estudo. É possível que o volume retirado neste animal (19 mL/kg ou 24% do volume sanguíneo estimado) tenha sido insuficiente para diminuir a pré-carga a ponto de aumentar a VPP. Porém, esta causa pode ser descartada, visto que em outro animal a VPP aumentou de 10% para 19% após um volume similar de sangue ter sido retirado (21 mL/kg). Um fator que pode explicar a falta de mudanças consistentes na VPP/IVP registradas frente a diminuições significativas no volume circulante é um aumento no tônus venoso, deslocando o sangue do volume periférico/não-circulante para o compartimento circulante/central.^{36,38} Entretanto, a hipótese de centralização do volume sanguíneo devido à venoconstrição não é suportada pela PVC e POAP, uma vez que estas variáveis se reduziram de 4 e 6 mmHg no momento BASAL para 1 e 2 mmHg após a hemorragia neste caso particular, respectivamente.

7. CONCLUSÕES

A análise dos dados do presente estudo confirma a hipótese de que, em cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica, um aumento na VPP pode ser esperado na maioria dos casos quando há quadro de hemorragia associado à hipotensão. Entretanto, outros fatores não controlados pelo estudo podem ter influenciado nos valores de VPP, pois 1/7 animais não apresentou o aumento esperado na VPP na presença de hipotensão devido à perda sanguínea.

A subsequente diminuição na VPP a níveis pré-hemorragia e a normalização do IC e IS após a RV também demonstram que a VPP é uma ferramenta válida para identificar animais posicionados na porção pré-carga dependente da Curva de Frank-Starling. O IVP também tem um papel em reconhecer os cães que estão hipotensos devido ao déficit volêmico e quais animais podem ser responsivos ao desafio volêmico com aumento no IC e no IS. Entretanto, as alterações no IVP induzidas pela hemorragia seguida pela RV foram de menor magnitude que as alterações da VPP nas mesmas condições. Portanto, o IVP pode não apresentar a mesma sensibilidade que a VPP no reconhecimento de animais que apresentam hipotensão à perda sanguínea.

Estudos futuros são necessários para determinar os valores de VPP e IVP capazes de diferenciar animais responsivos dos não responsivos à expansão volêmica, assim como determinar a sensibilidade e especificidade destes índices dinâmicos de pré-carga no reconhecimento da responsividade à fluidoterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients. *Chest* 2002;121:2000–2008.
2. Cannesson M. Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:487-497.
3. Magder S. Fluid status and fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:289-296.
4. Cannesson M, Aboy M, Hofer CK, et al. Pulse pressure variation: where are we today? *J Clin Monit Comput* 2011;25:45-56.
5. Hofer CK, Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011;49:59-65.
6. Loupec T, Nanadoumgar H, Frasca D, et al. Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011;39:294–299.
7. Renner J, Broch O, Gruenewald M, et al. Non-invasive prediction of fluid responsiveness in infants using pleth variability index. *Anaesthesia* 2011;66:582-589.
8. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005;103:419–428.
9. Cannesson M, Delannoy B, Morand A, et al. Does the pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms. *Anesth Analg* 2008;106:1189–1194.
10. Auler JO Jr, Galas F, Hajjar L, et al. Online Monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2008;106:1201–1206.
11. Broch O, Bein B, Gruenewald M, et al. Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:686-693.

12. Bendjelid K. The pulse oximetry plethysmographic curve revisited. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:348-353.
13. Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003;29:352-360.
14. Guerin L, Monnet X, Teboul JL. Monitoring volume and fluid responsiveness: from static to dynamic indicators. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27:177-185.
15. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011;1:1-9.
16. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006;34:1333-1337.
17. Kumar A, Anel R, Bunell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004;32:691–699.
18. Osman D, Ridet C, Ray P, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007;35:64–68.
19. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? *Chest* 2008;134:172–178.
20. Pachtinger G. Monitoring of the emergent small animal patient. *Vet Clin Small Anim* 2013;43:705-720.
21. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, et al. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation* 1983;68:266-274.
22. Perel A, Pizov R, Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology* 1987;67:498-502.
23. Szold A, Pizov R, Segal E, et al. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med* 1989;15:368-371.

24. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. The arterial pressure waveform during acute ventricular failure and synchronized external chest compression. *Anesth Analg* 1989;68:150-156.
25. Michard F, Chemla D, Richard C, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:935-939.
26. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 2000;4:282-289.
27. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134-138.
28. Kramer A, Zygun D, Hawes H, et al. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004;126:1563-1568.
29. Berkenstadt H, Friedman Z, Preisman S, et al. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *Br J Anaesth* 2005;94:721-726.
30. Westphal G, Garrido APG, Almeida DP, et al. Pulse pressure respiratory variation as an early marker of cardiac output fall in experimental hemorrhagic shock. *Artif Organs* 2007;31:284-289.
31. Perel A, Pizov R, Cotev S. Respiratory variations in the arterial pressure during mechanical ventilation reflect volume status and fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2014;40:798-807.
32. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, et al. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005;31:517-523.
33. Kim HK, Pinsky MR. Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Crit Care Med* 2008;36:2858-2862.
34. Westphal GA, Gonçalves AR, Bedin A, et al. Vasodilation increases pulse pressure variation, mimicking hypovolemic status in rabbits. *Clinics* 2010;65:189-194.

35. Hadian M, Severyn DA, Pinsky MR. The effects of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients. *J Crit Care* 2011;26:328.e1-328.e8.
36. Noura S, Elatrous S, Dimassi S, et al. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2339–2343.
37. Renner J, Meybohm P, Hanss R, et al. Effects of norepinephrine on dynamic variables of fluid responsiveness during hemorrhage and after resuscitation in a pediatric porcine model. *Pediatric Anesthesia* 2009;19:688-694.
38. Bouchacourt JP, Riva JA, Grignola JC. The increase of vasomotor tone avoids the ability of the dynamic preload indicators to estimate fluid responsiveness. *BMC Anesthesiol* 2013;13:41.
39. Pinsky MR. Heart lung interactions during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:256-260.
40. Shelley KH, Murray WB, Chang D. Arterial-pulse oximetry loops: a new method of monitoring vascular tone. *J Clin Monit* 1997;13:223-228.
41. Cannesson M, Desebbe O, Hachemi M, et al. Respiratory variations in pulse oximeter waveform amplitude are influenced by venous return in mechanically ventilated patients under general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:245-251.
42. Shamir M, Eidelman LA, Floman Y, et al. Pulse oximetry plethysmographic waveform during changes in blood volume. *Br J Anaesth* 1999;82:178-181.
43. Natalini G, Rosano A, Franceschetti ME, et al. Variations in arterial blood pressure and photoplethysmography during mechanical ventilation. *Anesth Analg* 2006;103:1182-1188.
44. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, et al. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Crit Care* 2005;9:R562-R68.
45. Desebbe O, Boucau C, Farhat F, et al. The ability of pleth variability index to predict the hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients under general anesthesia. *Anesth Analg* 2010;110:792-798

46. Desgranges FP, Desebbe O, Ghazouani A, et al. Influence of the site of measurement on the ability of plethysmographic variability index to predict fluid responsiveness. *Br J Anaesth* 2011;107:329-335.
47. Shelley KH. Photoplethysmography: beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate. *Anesth Analg* 2007;105:S31-S36.
48. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systemic review of the literature. *Crit Care Med* 2000;37:2642–2647.
49. Chandler JR, Cooke E, Petersen C, et al. Pulse oximeter plethysmograph variation and its relationship to the arterial waveform in mechanically ventilated children. *J Clin Monit Comput* 2012;26:145–151.
50. Julien F, Hilly J, Sallah TB, et al. Plethysmographic variability index (PVI) accuracy in predicting fluid responsiveness in anesthetized children. *Paediatr Anaesth* 2013;23:536–546.
51. Diniz MS, Teixeira-Neto FJ, Candido TD, et al. Effects of dexmedetomidine on pulse pressure variation changes induced by hemorrhage followed by volume replacement with autologous blood in isoflurane anesthetized dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2014;24:681-692.
52. Muzi M, Ebert TJ. A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1995;82:919-925.
53. Steffey EP, Howland D Jr. Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* 1977;38:1833–1836.
54. Broch O, Gruenewald M, Renner J, et al. Dynamic and volumetric variables reliably predict fluid responsiveness in a porcine model with pleural effusion. *PLoS One* 2013;8:e56267.
55. Monnet X, Guérin L, Jozwiak M, et al. Pleth variability index is a weak predictor of fluid responsiveness in patients receiving norepinephrine. *Br J Anaesth* 2013;110:207-213.

56. Mas A, Saura P, Joseph D, Blanch L, et al. Effect of acute moderate changes in PaCO₂ on global hemodynamics and gastric perfusion. *Crit Care Med.* 2000;28:360-365.
57. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, et al. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology* 2009;110:1092-1097.

Apêndice

Apêndice A - Índice cardíaco, IC (L/min/m²) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	2,97	4,71	3,87	3,57	3,71	3,41	3,75
HV	1,87	2,47	1,92	1,95	1,89	1,99	2,41
RV	3,46	4,23	5,01	4,14	4,52	3,47	4,92

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

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	26,5	43,6	35,2	28,8	36,8	30,5	36,4
HV	18,3	23,3	18,5	16,8	19,9	19,5	25,1
RV	29,6	35,0	42,1	31,1	41,5	30,1	42,7

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

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	112	108	110	124	101	112	103
HV	102	106	104	116	95	102	96
RV	117	121	119	133	109	115	115

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

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	64	65	65	68	63	67	68
HV	45	47	43	45	44	44	43
RV	57	58	67	64	63	62	51

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

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	6	9	2	4	4	6	8
HV	1	2	0	2	1	0	3
RV	7	11	5	7	7	9	12

Apêndice F - Pressão de oclusão da artéria pulmonar, POAP (mmHg) apresentada em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	8	9	5	8	6	7	13
HV	1	3	4	4	2	2	7
RV	10	13	8	11	8	10	18

Apêndice G - Índice de resistência vascular sistêmica, IRVS (dines/seg/m²/cm⁵) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	1562,5	949,9	1299,7	1433,4	1269,1	1427,8	1278,4
HV	1883,8	1458,1	1788,4	1760,3	1816,1	1767,9	1326,3
RV	1155,5	887,4	988,5	1101,0	989,7	1221,6	633,9

Apêndice H - Variação da pressão de pulso, VPP (%) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	11	10	8	10	7	12	5
HV	26	28	18	19	9	24	18
RV	10	8	6	5	6	11	4

Apêndice I – Índice de variabilidade pletismográfica, IVP (%) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	10	16	14	13	14	12	9
HV	23	23	14	16	14	18	17
RV	8	14	7	10	13	12	5

Apêndice J – Índice de perfusão, IP (%) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	1,20	2,50	1,20	0,62	0,54	0,43	0,89
HV	0,50	1,10	0,56	0,45	0,25	0,36	0,64
RV	1,90	0,80	2,30	0,60	0,55	0,47	0,71

Apêndice L – Potencial hidrogeniônico apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	7,28	7,24	7,33	7,29	7,29	7,27	7,27
HV	7,22	7,15	7,30	7,28	7,31	7,24	7,24
RV	7,27	7,18	7,29	7,26	7,28	7,27	7,21

Apêndice M – 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	41,2	52,7	40,2	46,7	50,1	44,5	47,4
HV	48,4	62,5	41,9	49,1	47,5	45,8	49,2
RV	45,1	62,7	46,3	51,9	49,9	46,6	50,7

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

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	480,7	459,4	493,5	490,4	469,0	509,7	478,0
HV	452,7	445,5	528,0	502,1	506,0	522,0	467,3
RV	496,4	488,7	468,9	498,5	485,6	483,8	468,0

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

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	18	20	20	22	22	16	21
HV	18	20	20	24	24	16	21
RV	20	26	20	26	24	20	24

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

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	9	9	11	10	10	10	11
HV	9	9	11	10	10	9	11
RV	10	10	11	11	10	10	12

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

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	33	35	36	33	35	29	36
HV	30	41	43	39	33	33	38
RV	28	38	40	30	42	28	30

Apêndice R – Concentração expirada de isoflurano, ET_{ISO} (%) apresentado em média individual para cada momento.

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

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

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

Apêndice T – Hematócrito, Hct (%) apresentado em média individual para cada momento.

Animal	1	2	3	4	5	6	7
Basal	37	45	45	41	44	35	47
HV	37	46	46	41	43	38	46
RV	37	45	44	41	42	38	53

Apêndice U – Proteína plasmática total, PPT (g/dL) apresentado em média individual para cada momento.

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