

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ELOÍSA MUEHLBAUER

VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO (VPP) E ÍNDICE DE DISTENSIBILIDADE DA  
VEIA CAVA CAUDAL (IDVCC) COMO PREDITORES DE RESPONSABILIDADE À  
EXPANSÃO VOLÊMICA EM OVELHAS SUBMETIDAS A CHOQUE  
HEMORRÁGICO EXPERIMENTAL



CURITIBA

2018

ELOÍSA MUEHLBAUER

VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO (VPP) E ÍNDICE DE DISTENSIBILIDADE DA  
VEIA CAVA CAUDAL (IDVCC) COMO PREDITORES DE RESPONSABILIDADE À  
EXPANSÃO VOLÊMICA EM OVELHAS SUBMETIDAS A CHOQUE  
HEMORRÁGICO EXPERIMENTAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Tabacchi Fantoni

CURITIBA

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR -  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, MARCIA CRISTINA FUCHS CRB 9/1321  
COM OS DADOS FORNECIDOS PELO (A) AUTOR (A)

M946v Muehlbauer, Eloísa  
Variação da pressão de pulso (VPP) e índice de distensibilidade da veia cava caudal (IDVCC) como preditores de responsividade à expansão volêmica em ovelhas submetidas a choque hemorrágico experimental / Eloísa Muehlbauer. - Curitiba, 2018.  
83 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.  
Orientador: Juan Carlos Duque Moreno  
Coorientadora: Denise Tabacchi Fantoni

1. Ovino. 2. Veia cava - Pressão. 3. Choque hemorrágico. 4. Ultrassonografia veterinária. I. Moreno, Juan Carlos Duque. II. Fantoni, Denise Tabacchi. III. Título. IV. Universidade Federal do Paraná.

CDU 619.6: 636.3



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
VETERINÁRIAS

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ELOISA MUEHLBAUER** intitulada: **ÍNDICES DINÂMICOS DE PRÉ-CARGA APLICADOS EM UM MODELO DE CHOQUE HEMORRÁGICO CONTROLADO EM OVELHAS**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 26 de Março de 2018.

JUAN CARLOS DUQUE MORENO  
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

DENISE AYA OTSUKI  
Avaliador Externo (USP)

ROHNELT MACHADO DE OLIVEIRA  
Avaliador Externo (UFPR SD-DCI)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
VETERINÁRIAS

ATA Nº 16

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE Mestrado PARA A OBTENÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

No dia vinte e seis de março de dois mil e dezoito às 09:00 horas, na sala Anfiteatro da Direção, do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná, foram instalados os trabalhos de arguição da mestranda **ELOISA MUEHLBAUER** para a Defesa Pública de sua dissertação intitulada **ÍNDICES DINÂMICOS DE PRÉ-CARGA APLICADOS EM UM MODELO DE CHOQUE HEMORRÁGICO CONTROLADO EM OVELHAS**. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: JUAN CARLOS DUQUE MORENO (UFPR), DENISE AYA OTSUKI (USP), ROHNELT MACHADO DE OLIVEIRA (UFPR SD-DCI). Dando início à sessão, a presidência passou a palavra a discente, para que a mesma expusesse seu trabalho aos presentes. Em seguida, a presidência passou a palavra a cada um dos Examinadores, para suas respectivas arguições. A aluna respondeu a cada um dos arguidores. A presidência retomou a palavra para suas considerações finais. A Banca Examinadora, então, reuniu-se e, após a discussão de suas avaliações, decidiu-se pela APROVAÇÃO da aluna. A mestranda foi convidada a ingressar novamente na sala, bem como os demais assistentes, após o que a presidência fez a leitura do Parecer da Banca Examinadora. A aprovação no rito de defesa deverá ser homologada pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais do programa. A outorga do título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, JUAN CARLOS DUQUE MORENO, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

Observações: VALIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO (VPP) E ÍNDICE DE DISTENSIBILIDADE DA VEIA CAVAL CAUDAL (IDVCC) COMO PREDITORES DE RESPOSTA À EXPANSÃO VOLÊMICA EM OVELHAS SUBMETIDAS A CHOQUE HEMORRÁGICO EXPERIMENTAL

CURITIBA, 26 de Março de 2018.

JUAN CARLOS DUQUE MORENO  
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

DENISE AYA OTSUKI  
Avaliador Externo (USP)

ROHNELT MACHADO DE OLIVEIRA  
Avaliador Externo (UFPR SD-DCI)

Dedico esta dissertação aos meus pais,  
Élide Folador Muehlbauer e Jorni Bruno Muehlbauer,  
pelo amor, apoio, confiança e fé incondicionais.

## AGRADECIMENTOS

Eu vivo em um mundo com personagens comuns, mas, que sobretudo são reais, feitos de carne e osso, cheios de amor e que são minha principal inspiração para tudo. Corro o risco de não dar conta desse “muito obrigado” da forma como é merecido, porque será difícil exprimir em palavras a beleza que foi esse movimento de energias e impulsos e, dessa forma, livro-me da mera formalidade e passo a tratar isso como uma rede de solidariedade e afeto que se criou nesses dois anos.

Miria Muehlbauer é amável, decente, infalivelmente generosa. É meu alicerce, sem o qual não conseguiria me firmar. Tenho orgulho de ser sua neta.

Contudo, a minha maior inspiração vem dos meus melhores amigos, Élide e Jorni, esses dois seres deslumbrantes de quem recebi o sobrenome e a vida. Meus pais nunca me disseram qualquer palavra de desincentivo, pelo contrário, me fizeram livre pra ser o que eu quisesse ser no mundo. Eles encheram nossa casa de amor, diversão, livros, músicas, jogos, incansáveis em seus esforços para me dar exemplo de conduta e caráter e dessa forma formaram minha personalidade. Ao me guiarem nesses incríveis 26 anos, eu não sei se eles perceberam, que a pessoa que eu mais quero ser é igual a eles. Obrigada a vocês dois por serem meus exemplos de vida e os melhores pais do mundo.

Outras pessoas também foram motivações, mantiveram-se firmes ao meu lado e impulsionaram-me para frente, principalmente nos momentos ruins. Meus irmãos Bruno e Eloá, foram os responsáveis por meus primeiros sorrisos, quando nenhum dente tinha na boca e são, hoje, a certeza de que nunca estarei sozinha. Aline, Jill e Rafael, que completaram nossa família mais tarde. Todos vocês trouxeram brilho ao trajeto e transformaram os percalços em degraus. Agradecer é pouco para o que representam na minha vida.

Paralelamente aos ensinamentos que obtive dentro de casa, tive a sorte de encontrar, pessoas maravilhosas que dedicam a vida a ensinar. Aos meus amados professores, agradeço. Destaco aqui Juan Carlos Duque Moreno que, na qualidade de orientador e amigo, exerceu com excelência sua função. Agradeço pelos inúmeros e inesquecíveis diálogos, pelo apoio, confiança e conselhos, bem como sou inteiramente grata por essa orientação que ultrapassa a dissertação e pelo imenso carinho nos momentos de dificuldade. Agradeço sobretudo o privilégio de poder participar desse projeto.

Talvez esta dissertação seja o resultado mais visível desse processo de construção que é a pós-graduação. Junto ao desenvolvimento desse projeto, houve o desenvolvimento de uma teia gigantesca de afetos e amizades, e que sem ela não seria possível percorrer esse caminho. Ana Paula Becker, Camila Gillies, Mariana Mika, Monique Leal, Juliana Kravetz, Elaine Gil, Rauane Moura, Auana Lima Sant'anna, Julio Pereira dos Santos e Bruna Hech, que embarcaram junto comigo neste experimento. Agradeço a disposição e a responsabilidade com que se prestaram a dividir o peso das decisões, o cansaço dos dias de experimento e o carinho com os animais utilizados nesse período. Mara Lúcia Gravinatti presente desses quatro anos de convivência diária, ela que por simplesmente existir tornou minha vida mais leve e fácil. Você veio para provar que “família não exige conta sanguínea”.

Por fim, o real e grande motivo de chegar aqui, alguns animais marcaram essa travessia e merecem ser nomeados: Branca, Dois Amores, Docinho, Abigail, Barcelona, Bangladesh, Chandelli e Avelã. Essas corajosas criaturas se colocaram à disposição da ciência e souberam entender todo e qualquer desafio. Ficarão guardadas na minha memória e coração.

Há muitos mais a quem agradecer... Aqueles que, embora não nomeados, de alguma forma me prestaram ajuda em distintos momentos, o meu reconhecido e carinhoso muito obrigada.

Todos vocês são coautores desse trabalho!

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a viabilidade do índice de distensibilidade da veia cava caudal (IDVCC) como um indicador de responsividade à reposição volêmica em um modelo experimental de choque hemorrágico moderado em ovelhas. **Delineamento experimental:** Estudo experimental prospectivo. **Animais:** Sete ovelhas adultas pesando  $55,4 \pm 9,56$  kg (média  $\pm$  desvio padrão). **Métodos:** Os animais foram anestesiados com isoflurano e ventilados no modo volume-controlado, com volume corrente de  $8 \text{ mL kg}^{-1}$  e bloqueio neuromuscular com atracúrio. Foram avaliadas as variáveis cardiorrespiratórias e hemodinâmicas antes da hemorragia (T<sub>0</sub>), imediatamente após o fim da exanguinação (T<sub>Choque</sub>), após a manutenção da pressão arterial média (PAM) em 50 mmHg durante 30 minutos (T<sub>Choque30</sub>), após cada um de três desafios volêmicos com  $10 \text{ mL kg}^{-1}$  de Ringer com lactato (T<sub>Res1</sub>, T<sub>Res2</sub> e T<sub>Res3</sub>) e após a transfusão do sangue autólogo (T<sub>Trans</sub>). Também foi determinada a correlação com as alterações no índice cardíaco (IC), a área sob a curva ROC (Receive operating characteristic), a sensibilidade, a especificidade e os valores de corte da variação da pressão de pulso (VPP), IDVCC, da pressão venosa central (PVC), da pressão diastólica da artéria pulmonar (PAPD) e da PAM. **Resultados:** O modelo induziu as alterações esperadas nas variáveis hemodinâmicas e de oxigenação tecidual e o protocolo de ressuscitação volêmica foi eficiente em reverter essas alterações. A VPP e o IDVCC aumentaram significativamente em relação ao momento T<sub>0</sub> após a hemorragia e se normalizaram após o T<sub>Res1</sub>. A VPP ( $r = 0,70$ ), o IDVCC ( $r = 0,64$ ) e a PAM ( $r = 0,72$ ) apresentaram maior grau de correlação com o IC do que a PVC ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,00041$ ) e a PAPD ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,0091$ ). A VPP (AUC = 0,83;  $p = 0,005$ ) e o IDVCC (AUC = 0,73;  $p = 0,05$ ) mostraram maior acurácia quando comparados à PVC (AUC = 0,69;  $p = 0,10$ ), à PAPD (AUC = 0,61;  $p = 0,31$ ) e à PAM (AUC = 0,67,  $p = 0,14$ ) para prever responsividade à expansão volêmica. Os melhores valores de corte para VPP (73.68% de sensibilidade e 88.89 de especificidade) e IDVCC (68.42% de sensibilidade e 88.89% de especificidade) foram de 6,41% e de 9,8%, respectivamente. **Conclusões:** A VPP e o IDVCC podem ser utilizados como índices dinâmicos de pré-carga para prever a resposta à expansão volêmica no modelo experimental empregado.

**Palavras-chave:** Índice de distensibilidade da veia cava caudal. Hemorragia. Hipovolemia. Ovelhas. Variação da pressão de pulso.

## ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to evaluate the distensibility index of the caudal vena cava (CVCDI) as an indicator of volume responsiveness in an experimental model of moderate hemorrhagic shock in sheep. **Experimental design:** Prospective experimental study. **Animals:** Seven adult sheep weighing  $55.4 \pm 9.56$  kg (mean  $\pm$  standard deviation). **Methods:** The animals were anesthetized with isoflurane and ventilated using the volume-controlled mode, with a tidal volume of  $8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  and neuromuscular blockade with atracurium. The cardiorespiratory and hemodynamic variables were evaluated before the hemorrhage (T<sub>0</sub>), immediately after the end of the exanguination (T<sub>Choque</sub>), after the mean arterial pressure (MAP) was maintained at 50 mmHg for 30 minutes (T<sub>Choque30</sub>), after each one of three fluid challenges with  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  of Ringer's lactate (T<sub>Res1</sub>, T<sub>Res2</sub> and T<sub>Res3</sub>) and after autologous blood transfusion (T<sub>Trans</sub>). The correlation with changes in cardiac index (CI), area under the ROC (Receive Operating Characteristic) curve, sensitivity, specificity and cutoff values of PPV, CVCDI, central venous pressure (CVP), pulmonary artery diastolic pressure (PADP) and MAP were also determined. **Results:** The model induced the expected changes in hemodynamic variables and the volume resuscitation protocol was efficient in reversing these alterations. The PPV and CVCDI increased significantly in relation to the T<sub>0</sub> moment after the hemorrhage and return to normal values after T<sub>Res1</sub>. The PPV ( $r = 0.70$ ), CVCDI ( $r = 0.64$ ) and MAP ( $r = 0.72$ ) had a higher correlation with the CI than CVP ( $r = 0.48$ ,  $p = 0.00041$ ) and PADP ( $r = 0.36$ ,  $p = 0.0091$ ). The PPV (AUC = 0.83,  $p = 0.005$ ) and CVCDI (AUC = 0.73,  $p = 0.05$ ) showed higher accuracy than VPC (AUC = 0.69,  $p = 0.10$ ), PADP (AUC = 0.61,  $p = 0.31$ ) and MAP (AUC = 0.67,  $p = 0.14$ ) to predict responsiveness to the fluid challenge. The best cutoff values for PPV (73.68% sensitivity and 88.89% specificity) and CVCDI (68.42% sensitivity and 88.89% specificity) were 6.41% and 9.8%, respectively. **Conclusions:** PPV and CVCDI can be used as dynamic preload indexes to predict the response to volume expansion in the experimental model used.

**Key words:** Distensibility index of the caudal vena cava. Haemorrhage. Hypovolemia. Sheep. Pulse pressure variation.

## LISTA DE FIGURAS

### INTRODUÇÃO GERAL

Figura 1 – Curva de Frank-Starling mostrando a relação entre pré-carga ventricular e volume sistólico: 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. Adaptado de Hofer e Cannesson (2011) .....21

### CAPÍTULO 1

Figura 1 – Imagem representativa da avaliação transversa em modo M da veia cava caudal (VCC) de uma ovelha submetida a um modelo experimental de choque hemorrágico moderado e anestesiada com isoflurano. As cruzes posicionadas em paralelo representam os diâmetros máximo inspiratório e mínimo expiratório de três ciclos respiratórios mecânicos consecutivos.....69

Figura 2 – Área sob a curva Receiver Operating Characteristic (ROC) dos índices estáticos de pré-carga pressão venosa central (PVC), pressão diastólica da artéria pulmonar ocluída (PAPD) e pressão arterial média (PAM) em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.....70

Figura 3 – Área sob a curva Receiver Operating Characteristic (ROC) da variação da pressão de pulso (VPP) e do índice de distensibilidade da veia cava caudal (IDVCC) em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.....71

Figura 4 – Gráficos A e B mostrando a sensibilidade (curva vermelha) e a especificidade (curva azul) da variação da pressão de pulso (A) (VPP) e do índice de distensibilidade da veia cava caudal (B) (IDVCC) para prever incrementos de no

mínimo 10% no índice cardíaco (IC) de ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas à choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo. A área com resultados inconclusivos, maior que 10% de tolerância diagnóstica, foi representada em ambos os gráficos por um retângulo cinza e demonstra o limite inferior e superior da zona cinzenta.....72

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO 1

Tabela 1 – Valores médios  $\pm$  desvios-padrão e medianas (máximo e mínimo) de frequência cardíaca (FC); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial média (PAM); pressão arterial diastólica (PAD); frequência respiratória ( $f_R$ ); saturação periférica da oxihemoglobina ( $SpO_2$ ); pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ( $Et_{CO_2}$ ); fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ); fração expirada de isofluorano ( $Et_{iso}$ ); temperatura esofágica ( $Te$ ); temperatura central ( $Tc$ ) em ovelhas anestesiadas com isofluorano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.....63

Tabela 2 – Valores médios  $\pm$  desvios-padrão e medianas (máximo e mínimo) de índice cardíaco (IC); índice sistólico (IS); índice de resistência vascular sistêmica (IRVS); índice de resistência vascular pulmonar (IRVP); pressão venosa central (PVC); pressão diastólica da artéria pulmonar (PAPD); débito cardíaco (DC); variação da pressão de pulso (VPP); índice de distensibilidade da veia cava caudal (IDVCC); pressão intra-abdominal (PIA) em ovelhas anestesiadas com isofluorano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.....64

Tabela 3 – Valores médios  $\pm$  desvios-padrão e medianas (máximo e mínimo) de conteúdo arterial de oxigênio ( $CaO_2$ ); conteúdo venoso misto de oxigênio ( $CvmO_2$ ); conteúdo capilar pulmonar de oxigênio ( $CcO_2$ ); oferta de oxigênio ( $DO_2$ ); consumo de oxigênio ( $VO_2$ ); taxa de extração de oxigênio ( $TeO_2$ ); fração de shunt pulmonar ( $Qs/Qt$ ); fração de espaço morto alveolar ( $Vd/Vt$ ); diferença alvéolo-arterial de oxigênio [ $P(A-a)O_2$ ]; saturação venosa mista de oxigênio ( $SvmO_2$ ) em ovelhas anestesiadas com isofluorano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.....65

Tabela 4 – Valores médios  $\pm$  desvios-padrão e medianas (máximo e mínimo) de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e venoso misto ( $PaO_2$  e  $PvmO_2$ ); pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial e venoso misto ( $PaCO_2$  e  $PvmCO_2$ ); saturação de oxigênio no sangue arterial e venoso misto ( $SaO_2$  e  $SvmO_2$ ); potencial hidrogeniônico no sangue arterial e venoso misto ( $pHa$  e  $pHvm$ ); hemoglobina no sangue arterial e venoso misto ( $aHb$  e  $vmHb$ ); excesso de base no sangue arterial e venoso misto ( $aBE$  e  $vmBE$ ); bicarbonato arterial e venoso misto ( $aHCO_3^-$  e  $vmHCO_3^-$ ); concentração plasmática de potássio [ $K^+$ ], cloro [ $Cl^-$ ], cálcio iônico [ $Ca^{2+}$ ] lactato [LAC] e glicemia [G] no sangue arterial em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.....66

Tabela 5 – Valores médios  $\pm$  desvios-padrão e medianas (máximo e mínimo) de hematócrito no sangue arterial ( $aHt$ ) e sólidos totais arteriais ( $aSt$ ) em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.....67

Tabela 6 – Valores médios  $\pm$  desvios-padrão e medianas (máximo e mínimo) de gama glutamiltranspeptidase urinária (GGTu) e relação proteína/creatinina urinária (RPCu) em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.....67

Tabela 7 – Valor de corte da variação da pressão de pulso (VPP) para animais responsivos ou não à expansão volêmica, com suas respectivas sensibilidades e especificidades em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.....68

Tabela 8 – Valor de corte do índice de distensibilidade da veia cava caudal (IDVCC) para animais responsivos ou não à expansão volêmica, com suas respectivas sensibilidades e especificidades em ovelhas anestesiadas com isoflurano e

submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.....68

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AST	Aspartato aminotransferase
ARDS	Síndrome de angústia respiratória aguda
BE	Excesso de base
BSA	Área de superfície corporal
[Ca <sup>2+</sup> ]	Concentração plasmática de cálcio
CAM	Concentração alveolar mínima
CaO <sub>2</sub>	Conteúdo arterial de oxigênio
CcO <sub>2</sub>	Conteúdo capilar pulmonar de oxigênio
[Cl <sup>-</sup> ]	Concentração plasmática de cloro
CvmO <sub>2</sub>	Conteúdo venoso misto de oxigênio
DC	Débito cardíaco
DO <sub>2</sub>	Disponibilidade de oxigênio
DVCC	Diâmetro da veia cava caudal
ECG	Eletrocardiograma
Et <sub>CO2</sub>	Fração de gás carbônico ao final da expiração
Et <sub>ISO</sub>	Fração expirada de isofluorano
FC	Frequência cardíaca
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio
f <sub>R</sub>	Frequência respiratória
[G]	Glicemia
GGTu	Gama glutamil transpeptidase urinária
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bicarbonato
Ht	Hematócrito
IC	Índice cardíaco
IDVCC	Índice de distensibilidade da veia cava caudal
IRVP	Índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	Índice de resistência vascular sistêmica
IS	Índice sistólico
[K <sup>+</sup> ]	Concentração plasmática de potássio
[LAC]	Concentração plasmática de lactato
[Na <sup>+</sup> ]	Concentração plasmática de sódio

P(A-a)O <sub>2</sub>	Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio
PA	Pressão arterial
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PAD	Pressão parcial arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAPD	Pressão diastólica da artéria pulmonar
PAP0	Pressão da artéria pulmonar ocluída
PAS	Pressão arterial sistólica
PCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de gás carbônico no sangue
PEEP	Pressão positiva no final da expiração
pH	Potencial hidrogeniônico
PIA	Pressão intra-abdominal
PvmCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de gás carbônico no sangue venoso misto
PvmO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto
PO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio no sangue
PP	Pressão de pulso
PVC	Pressão venosa central
Qs/Qt	Fração de shunt pulmonar
ROC	<i>Receiver operating characteristic curve</i>
RPCu	Relação proteína-creatinina urinária
SaO <sub>2</sub>	Saturação arterial de oxigênio
SvmO <sub>2</sub>	Saturação venosa mista de oxigênio
SO <sub>2</sub>	Saturação de oxigênio no sangue
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxigênio
St	Sólidos totais
SvmO <sub>2</sub>	Saturação venosa mista de oxigênio
Tc	Temperatura central
Te	Temperatura esofágica
TeO <sub>2</sub>	Taxa de extração de oxigênio
VCV	Ventilação controlada por volume
Vd/Vt	Espaço morto alveolar

VO <sub>2</sub>	Consumo de oxigênio
VPP	Variação da pressão de pulso
VS	Volume sistólico

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	20
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	25
2.2	OBJETIVO GERAL.....	25
2.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	26
<b>3</b>	<b>CAPÍTULO 1. ÍNDICE DE DISTENSIBILIDADE DA VEIA CAVA CAUDAL (IDVCC) COMO INDICADOR DE RESPONSABILIDADE À REPOSIÇÃO VOLÊMICA EM OVELHAS SUBMETIDAS A CHOQUE HEMORRÁGICO EXPERIMENTAL</b> .....	30
3.1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	32
3.2	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	35
	Animais.....	35
	Anestesia e instrumentação.....	35
	Delineamento experimental.....	37
	Variáveis avaliadas.....	38
	Avaliação ultrassonográfica do idvcc.....	41
	Momentos de avaliação das variáveis.....	42
	Análise estatística.....	42
3.3	<b>RESULTADOS</b> .....	43
3.4	<b>DISCUSSÃO</b> .....	46
	Limitações.....	53
3.5	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	53
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO GERAL</b> .....	73
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	74

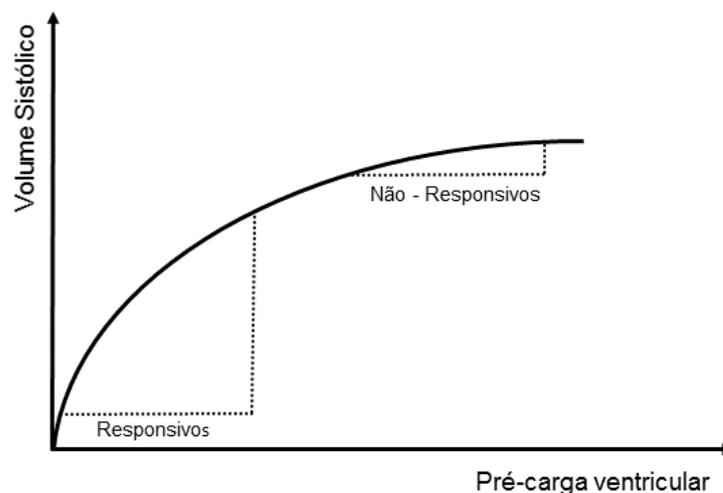
## 1 INTRODUÇÃO GERAL

O grau de responsividade à fluidoterapia é o conceito utilizado para definir a capacidade de um indivíduo de produzir incrementos no volume sistólico (VS) após expansão volêmica (MICHARD e TEBOUL, 2002). Avaliar a necessidade de reposição volêmica com base em parâmetros que irão indicar se o indivíduo é ou não responsivo à fluidoterapia ajuda a evitar a administração exagerada ou insuficiente de fluidos, uma vez que ambas as situações apresentam efeitos deletérios e aumentam a morbidade e mortalidade em pacientes críticos (CANNESSON, 2010).

O mecanismo de Frank-Starling ilustra a relação curvilínea entre a distensão das câmaras cardíacas ventriculares ao final da diástole (pré-carga) e a função sistólica, representada pelo VS (CANNESSON, 2010; HOFER e CANNESSON, 2011). O ponto de sobreposição das fibras cardíacas, actina e miosina, mais adequado para gerar a contração cardíaca durante a sístole, corresponde à pré-carga ideal ou perfeita (MARIK *et al.*, 2011). Portanto, em condições normais, um aumento na distensão miocárdica durante a diástole irá resultar em um aumento no VS final, e esses pacientes estarão posicionados na parte ascendente da curva (HOFER e CANNESSON, 2011). Em contrapartida, se o limite de distensibilidade das câmaras cardíacas for atingido, não ocorrerá incremento adicional no VS, mesmo com um aumento das pressões de enchimento ventricular (HOFER e CANNESSON, 2011), e esses pacientes estarão posicionados no platô da curva (Figura 1).

Localizar o paciente na curva de Frank-Starling permite diferenciar aqueles que irão responder à administração de fluidos com um aumento do VS daqueles que terão sobrecarga de volume, com aumento do retorno venoso e das pressões de enchimento ventricular, mas sem melhoria do VS ou do débito cardíaco (DC) (CANNESSON *et al.*, 2011; MAGDER, 2011). A relação entre pré-carga ventricular e VS apresentada na curva de Frank-Starling não ocorre de forma retilínea e pode variar de um indivíduo para outro, em razão das diferenças na complacência e contratilidade cardíacas (LOUPEC *et al.*, 2011).

Figura 1 – Curva de Frank-Starling mostrando a relação entre pré-carga ventricular e volume sistólico: 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.



Fonte: Adaptado de Hofer e Cannesson (2011).

Existe evidência de que o uso de parâmetros volumétricos e pressóricos de pré-carga, como pressão venosa central (PVC), pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPO) e a pressão arterial (PA) sistêmica, não é adequado para inferir em que lugar da curva de Frank-Starling se encontra o paciente, pelo qual atualmente são considerados ineficazes para prever a resposta à reposição volêmica (MICHARD, 2002; LOUPEC *et al.*, 2011). Essas variáveis são consideradas índices estáticos de pré-carga, pois não levam em conta a interferência da respiração no VS (OSMAN *et al.*, 2007; CANNESSON, 2010; GUERIN *et al.*, 2013). Embora esses parâmetros ainda sejam usados por alguns profissionais e tenham grande importância clínica em algumas situações, não deveriam ser considerados como parâmetro único para tomar decisões sobre a ressuscitação volêmica (MARIK *et al.*, 2011; GUERIN *et al.*, 2013)].

A elevação transitória e cíclica da pressão intratorácica, produzida pela ventilação mecânica, reduz de forma intermitente o retorno venoso (pré-carga ventricular direita) e, por consequência, o VS. Este é o principal efeito relacionado com a variação no volume sistólico em pacientes ventilados (HOFER e CANNESSON,

2011). A interação cíclica que ocorre entre a ventilação mecânica e o VS não ocorre em pacientes em ventilação espontânea (BENDJELID *et al.*, 2003). Com isso, para obter o posicionamento relativo na curva de Frank-Starling é necessário que os pacientes estejam ventilados mecanicamente (LOUPEC *et al.*, 2011; RENNER *et al.*, 2011). A avaliação hemodinâmica dessa interação é que vai responder se o paciente é dependente ou não de pré-carga (HOFER e CANNESSON, 2011).

O volume sistólico diminui durante a ventilação mecânica em resposta a dois eventos. O primeiro é a redução da pré-carga ventricular direita devido à diminuição do retorno venoso ocasionada pela compressão da veia cava, elevação da pressão pleural e aumento da pressão do átrio direito. O segundo é o aumento da pós-carga ventricular direita pela distensão dos capilares pulmonares ocasionada pelo aumento da pressão alveolar durante a inspiração (HOFER e CANNESSON, 2011; MARIK *et al.*, 2011).

Vários índices dinâmicos de pré-carga foram relatados na literatura, dentre eles podem ser mencionados a variação na pressão sistólica (VPS) (GUNN e PINSKY, 2001), a variação da pressão de pulso (VPP) (MICHARD, 2005; CANNESSON *et al.*, 2008), os índices de distensibilidade (IDVCC) e colapsabilidade (ICVCC) da veia cava caudal (MORETTI e PIZZI, 2010; GUI *et al.*, 2017), o diâmetro da veia cava superior [GUI *et al.*, 2018] e o índice de variação pletismográfica (IVP), dentre outros (JULIEN *et al.*, 2013).

A VPP representa a variação percentual das pressões de pulso (PP) máxima e mínima registradas durante um ciclo respiratório sob ventilação mecânica. Em pacientes dependentes de pré-carga há aumento desse valor a partir de um limiar e após ressuscitação volêmica esses valores tendem a retornar aos basais (MICHARD, 2005; AULER *et al.*, 2008). Em seres humanos o valor de referência da VPP para identificar pacientes dependentes ou não de pré-carga gira em torno de 11 a 15 % (KRAMER *et al.*, 2004; YANG e DU, 2014; JAN *et al.*, 2015). Para suínos, valores entre 13 e 15% foram considerados para determinar os animais posicionados na parte ascendente da curva de Frank-Starling (BROCH *et al.*, 2013; PESTEL *et al.*, 2006) e em cães os valores encontrados estiveram entre 14 e 19% (BERKENSTADT *et al.*, 2005; FANTONI *et al.*, 2017).

Na última década, a utilização da ultrassonografia no período perianestésico e na unidade de terapia intensiva tornou-se uma ferramenta importante na avaliação de doentes graves, principalmente naqueles em que o status volêmico e a perfusão

tecidual não são conhecidos (FLATO *et al.*, 2010). Além disso, trata-se de uma técnica não invasiva, que não acarreta risco ou dano para a vida do paciente (BARBIER *et al.*, 2004; BAKER *et al.*, 2006; ROCHA *et al.*, 2015).

Com o recente interesse em parâmetros de monitoração hemodinâmica não-invasivos, houve destaque para o DVCC (MORETTI e PIZZI, 2010; LOUPEC *et al.*, 2011). A veia cava caudal é um vaso predominantemente extratorácico (intra-abdominal), relacionado com as câmaras cardíacas direitas, que sofre variação em seu diâmetro de acordo com o ciclo respiratório e com o VS (FLATO, 2010). O IDVCC é um preditor dinâmico de responsividade à fluidoterapia em pacientes sob ventilação mecânica e possui relação com a PVC. Este valor é obtido com base na variação percentual do diâmetro da veia cava, quando a pressão torácica ultrapassa a pressão intra-abdominal durante os ciclos respiratórios. Ou seja, quando houver uma variação acima do limiar, esse paciente será considerado responsivo à expansão volêmica. Em contrapartida, a ausência de variação reflete a não dependência de pré-carga e o paciente não respondera com incremento do IC após expansão volêmica (MULLER, 2012).

Seres humanos com valores acima de 15% foram considerados como responsivos à expansão volêmica (FLATO *et al.*, 2010; MORETTI e PIZZI, 2010). Contudo, Mendez *et al.* (2017) encontraram valores próximos a 25% para ratos submetidos a um modelo experimental de síndrome do esforço respiratório (ARDS). Para cães anestesiados e ventilados mecanicamente o valor para separar os responsivos dos não responsivos foi de 24% (BUCCI *et al.*, 2017). Na revisão realizada para o presente trabalho não foi encontrada descrição dos valores de referência do IDVCC em ovelhas.

A semelhança anatômica e fisiológica entre seres humanos e ovinos torna esses animais bons modelos experimentais, de fato ovelhas são amplamente utilizadas na pesquisa médica, principalmente envolvendo o sistema cardiovascular (LEROUX *et al.*, 2012). As pressões intracardíacas, PA, FC (DI VINCENTI, 2014) e PVC (VESAL, 2006) apresentam valores próximos aos valores encontrados em seres humanos. As ovelhas também apresentam similaridade de peso corporal e DC com pessoas, diferentemente de outros modelos experimentais com animais menores, como ratos, cães e leitões (COLLAN, 1970). Ovinos são animais robustos e resilientes, apresentam grande resistência à dor e rápida recuperação pós cirúrgica (DI

VINCENTI, 2014). Além disso, são amplamente distribuídos e sua aquisição e manutenção são econômica e logisticamente viáveis.

## 2 OBJETIVOS

### 2.2 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desempenho da VPP e do IDVCC como preditores de responsividade à expansão volêmica em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a um modelo experimental de choque hemorrágico moderado.

### 2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a correlação entre a VPP e o IDVCC.
- Avaliar a sensibilidade e a especificidade desses índices e seus respectivos valores de corte.
- Avaliar os efeitos hemodinâmicos, sobre os gases sanguíneos e a oxigenação tecidual da ressuscitação volêmica com Ringer com lactato em ovelhas submetidas a choque hemorrágico moderado.

## REFERÊNCIAS

AULER, J. O. et al. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 106, n. 4, p. 1201–1206, 2008.

BAKER, T.W.; DAVIDSON, A.P. Pediatric abdominal ultrasonography. **Veter. Clin. of North America**, v. 36, p. 641-655, 2006.

BARBIER, C. et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 9, p. 1740–1746, 2004.

BERKENSTADT, H. et al. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *British Journal of Anesthesia*, v. 94, n. 6, p. 721-726, 2005.

BROCH, O. et al. Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 55, n. 6, p. 686–693, 2011.

BEMDJELID, K.; ROMAND, J. A. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. **Intensive Care Medicine**, v.29, n. 3, p. 352-360, 2003.

BROCH, O. et al. Dynamic and Volumetric Variables Reliably Predict Fluid Responsiveness in a Porcine Model with Pleural Effusion. **Plos One**, v. 8, n. 2, 2013.

BUCCI, M. et al. Respiratory variation in aortic blood peak velocity and caudal vena cava diameter can predict fluid responsiveness in anaesthetised and mechanically ventilated dogs. **Veterinary Journal**, v. 227, p. 30–35, 2017.

CANNESSON, M. et al. Does the pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms?

**Anesthesia and Analgesia**, v. 106, n. 4, p. 1189–1194, 2008.

CANNESSON, M. Arterial Pressure Variation and Goal-Directed Fluid Therapy. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 24, p. 487–497, 2010.

CANNESSON, M. et al. Pulse pressure variation: Where are we today? **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 25, n. 1, p. 45–56, 2011.

COLLAN, R. Anesthetic and paraoperative management of sheep for total heart replacement. **Anesthesia and Analgesia**, v. 49, n. 2, p. 336–343, 1970.

DI VINCENTI, L.J.; WESTCOTT, R.; LEE, C. Sheep (*Ovis aries*) as a model for cardiovascular surgery and management before, during, and after cardiopulmonary bypass. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, v. 53, n. 5, p. 439–448, 2014.

FANTONI, D. T. et al. Pulse pressure variation as a guide for volume expansion in dogs undergoing orthopedic surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 710–718, 2017.

FLATO, U. A. P. et al. Intensive care bedside echocardiography: true or a distant dream? **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 21, n. 4, p. 437–445, 2009.

GUERIN, L.; MONNET, X.; TEBOUL, J. L. Monitoring volume and fluid responsiveness: From static to dynamic indicators. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology**, v. 27, n. 2, p. 177–185, 2013.

GUI, J. et al. Is the collapsibility index of the inferior vena cava an accurate predictor for the early detection of intravascular volume change? **Shock: Injury, Inflammation and sepsis: Laboratory and Clinical Approaches**, v. 49, n. 1, p. 28–32, 2018.

GUNN, S. R.; PINSKY, A. R. Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Current opinion in critical care*, v. 7, n. 3, p. 212–217, 2001.

HOFER, C. K.; CANNESSON, M. Monitoring fluid responsiveness. **Acta Anaesthesiologica Taiwanica**, v. 49, n. 2, p. 59–65, 2011.

JULIEN, F. et al. Plethysmographic Variability Index (PVI) accuracy in predicting fluid responsiveness in anesthetized children. **Paediatric Anaesthesia**, v. 23, p. 536–546, 2013.

KRAMER, A. et al. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. **Chest**, v. 126, n. 5, p. 1563–1568, 2004.

LEROUX, A. A. et al. Animal models of mitral regurgitation induced by mitral valve chordate tendineae rupture. **Journal Heart Valve Disease**, v. 21, p. 416–423, 2012.

LOUPEC, T. et al. Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 2, p. 294–299, 2011.

MAGDER, S. Fluid status and fluid responsiveness. **Current Opinion in Critical Care**, v. 16, n. 4, p. 289–296, 2010.

MARIK, P. E.; MONNET, X.; TEBOUL, J. L. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. **Annals of Intensive Care**, v. 1, n. 1, p. 2–9, 2011.

MENDES, R. et al. Distensibility index of the inferior vena cava in experimental acute respiratory distress syndrome. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 237, p. 7–12, 2017.

MICHARD, F.; TEBOUL, J.-L. Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients. **Chest**, v. 121, n. 6, p. 2000–2008, 2002.

MICHARD, F. Changes in Arterial Pressure during Mechanical Ventilation. **Anesthesiology**, v. 103, n. 2, p. 419–428, 2005.

MORETTI, R.; PIZZI, B. Inferior vena cava distensibility as a predictor of fluid responsiveness in patients with subarachnoid hemorrhage. **Neurocritical Care**, v.

13, n. 1, p. 3–9, 2010.

MULLER, L. et al. Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory failure: Need for a cautious use. **Critical Care**, v. 16, n. 5, 2012.

OSMAN, D. et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 1, p. 64–68, 2007.

PESTEL, G. J. et al. Assessing intravascular volume by difference in pulse pressure in pigs submitted to graded hemorrhage. **Shock**, v. 26, n. 4, p. 391-395, 2006.

RENNER, J. et al. Non-invasive prediction of fluid responsiveness in infants using pleth variability index. **Anaesthesia**, v. 66, n. 7, p. 582–589, 2011.

ROCHA, L. L. et al. Current concepts on hemodynamic support and therapy in septic shock. **Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)**, v. 65, n. 5, p. 395–402, 2015.

STEWART, I. B. et al. Intraocular Pressure Is a Poor Predictor of Hydration Status following Intermittent Exercise in the Heat. **Frontiers in Physiology**, v. 8, n. February, p. 1–8, 2017.

VESAL, N.; KARINI, A. Evaluation of central venous pressure in ruminants. **Veterinarski Arhiv**, v. 76, n. 1, p. 85-92, 2006.

VOS, J. J. et al. Noninvasive pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness at multiple thresholds: a prospective observational study. **Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie**, v. 62, n. 11, p. 1153–1160, 2015.

YANG, X.; DU, B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients ? A systematic review and meta-analysis. p. 1–13, 2014.

**3 ÍNDICE DE DISTENSIBILIDADE DA VEIA CAVA CAUDAL (IDVCC) COMO  
INDICADOR DE RESPONSABILIDADE À REPOSIÇÃO VOLÊMICA EM OVELHAS  
SUBMETIDAS A CHOQUE HEMORRÁGICO EXPERIMENTAL<sup>§</sup>**

DISTENSIBILITY INDEX OF THE CAUDAL VENA CAVA (DIVC) PREDICTS FLUID  
RESPONSIVENESS IN SHEEPS UNDERGOING EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC  
SHOCK

Eloisa Muehlbauer, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Rua dos Funcionários, 1540, Curitiba, Paraná, Brasil, 80035-050, [eloisamuehlbauer@hotmail.com](mailto:eloisamuehlbauer@hotmail.com)

Elaine Mayumi Ueno Gil, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Rua dos Funcionários, 1540, Curitiba, Paraná, Brasil, 80035-050, [elainegil07@gmail.com](mailto:elainegil07@gmail.com)

Tilde Rodrigues Froes, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Rua dos Funcionários, 1540, Curitiba, Paraná, Brasil, 80035-050, [tilde@ufpr.br](mailto:tilde@ufpr.br)

Camila Gillies, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Rua dos Funcionários, 1540, Curitiba, Paraná, Brasil, 80035-050, [caami@hotmail.com](mailto:caami@hotmail.com)

Auana Lima Sant'anna, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Rua dos Funcionários, 1540, Curitiba, Paraná, Brasil, 80035-050, [auanavet@gmail.com](mailto:auanavet@gmail.com)

Ana Paula Brenner Buch Becker, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Rua dos Funcionários, 1540, Curitiba, Paraná, Brasil, 80035-05, [apbbuch@yahoo.com.br](mailto:apbbuch@yahoo.com.br)

Denise Tabacchi Fantoni, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Avenida Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87, Cidade Universitária, São Paulo, São Paulo, Brasil, 05508-270, [dfantoni@usp.br](mailto:dfantoni@usp.br)

Juan Carlos Duque Moreno\*, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Rua dos Funcionários, 1540, Curitiba, Paraná, Brasil, 80035-050, [anestesiologiavet@yahoo.com.br](mailto:anestesiologiavet@yahoo.com.br)

*\*Corresponding author*

### 3.1 INTRODUÇÃO

Um dos maiores paradigmas para anesthesiologistas e intensivistas é o manejo da reposição volêmica, tanto no período peri-operatório, quanto na abordagem emergencial de pacientes hipovolêmicos (1, 2). Nesses contextos, sugere-se o uso de índices capazes de prever a necessidade de reposição volêmica de forma precoce e adequada (2), sendo a responsividade à fluidoterapia definida como a capacidade de um indivíduo produzir incrementos no volume sistólico (VS) após a expansão volêmica (3, 4).

A utilização dos índices dinâmicos de pré-carga tem como objetivo guiar a fluidoterapia instituída para reestabelecer o volume sanguíneo circulante e a oferta de oxigênio tecidual, com volumes suficientes para reverter o quadro de hipovolemia e não promover sobrecarga sistêmica de volume (4), uma vez que a persistência de hipovolemia ou a infusão de volumes além do necessário promovem dano e comprometem a perfusão tecidual, tendo impacto negativo na taxa de sobrevivência pós hipovolemia (1, 5).

Dessa forma, os índices dinâmicos de pré-carga têm tomado espaço na avaliação hemodinâmica de pacientes críticos e demonstraram boa sensibilidade para detectar mudanças no volume sistólico final (1, 2). Esses índices consideram a interação entre coração e pulmões e os efeitos respiratórios cíclicos da ventilação mecânica no VS e, portanto, conseguem posicionar cada paciente na curva de Frank-Starling corretamente e prever a necessidade de reposição volêmica (6, 7).

As oscilações produzidas no retorno venoso pela ventilação estão associadas à variação na pressão de pulso (VPP) (8, 9, 10, 11). A VPP representa a variação percentual das pressões de pulso (PP), máxima e mínima, registradas durante um ciclo respiratório sob ventilação mecânica. Em pacientes dependentes de pré-carga

há aumento desse valor, a partir de um limiar, e após ressuscitação volêmica esses valores tendem a retornar aos basais (9, 12).

A VPP já foi utilizada como índice dinâmico de pré-carga em diversas espécies. Para pessoas os valores de corte encontrados, para diferenciar pacientes responsivos dos não responsivos, variam entre 11 e 15% (13, 14). Em suínos os valores em torno de 14 e 15% foram determinados como limítrofes entre animais dependentes ou não de pré-carga (15, 16, 17). Para cães os valores encontrados foram entre 14 e 19% (18). Em ovelhas, contudo, não descrição desses valores até o presente momento.

Na última década, a utilização da ultrassonografia na unidade de terapia intensiva tornou-se uma ferramenta importante na avaliação de doentes graves, principalmente aqueles em que o status volêmico e a perfusão tecidual não são conhecidos (19, 20, 21). Além disso, trata-se de uma técnica não invasiva, que não acarreta risco ou dano para a vida do paciente (20, 21, 22, 23, 24).

As alterações cíclicas respiratórias no diâmetro da veia cava caudal foram relatadas como uma medida não invasiva, facilmente obtida e que tem a capacidade de prever a necessidade de reposição volêmica dos pacientes críticos (25, 26). Durante a ventilação mecânica com pressão positiva intratorácica, a veia cava caudal atinge seu diâmetro máximo durante a inspiração, isso ocorre devido ao aumento da pressão pleural. O diâmetro mínimo da veia cava é atingido durante a expiração (22). Dessa forma, o valor do índice de distensibilidade da veia cava caudal (IDVCC) é obtido pelo produto da diferença entre os diâmetros máximo e mínimo e a média dos diâmetros mínimo e máximo obtidos em um ciclo respiratório mecânico (27).

Além da vantagem de não ser uma técnica invasiva, a avaliação do IDVCC, é um procedimento barato, de fácil aprendizado e que pode ser combinado com a

avaliação ultrassonográfica do coração e dos pulmões, dando uma ideia global do estado do paciente crítico (2, 8, 28).

Embora o IDVCC seja amplamente distribuído na medicina, estudos em modelos animais ainda são escassos. Mendez e colaboradores (2017) (29) encontraram valores próximos a 25% para ratos submetidos a um modelo experimental de síndrome do esforço respiratório (ARDS). Para cães anestesiados e ventilados mecanicamente o valor para separar animais responsivos dos não responsivos foi de 24% (30). Todavia, não há descrição de valores de IDVCC em ovinos até o presente momento.

Ovelhas são modelos experimentais consagrados na pesquisa médica, principalmente em estudos relacionados ao sistema cardiovascular (31). Em função da semelhança fisiológica e anatômica com seres humanos, esses animais, tornaram-se modelos mais adequados do que ratos, cães e leitões (32). Apresentam similaridade nos valores de pressão venosa central (PVC) (33), pressões intracardíacas, pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) (34), peso e débito cardíaco, quando comparados aos valores obtidos em pessoas (32). Além disso, são animais robustos, resilientes, apresentam grande resistência a dor, rápida recuperação cirúrgica (34), são amplamente distribuídos e sua aquisição e manutenção são econômica e logisticamente viáveis.

Objetivou-se neste estudo avaliar a viabilidade do IDVCC e da VPP, como indicador da responsividade à reposição volêmica em ovelhas submetidas a um modelo de choque hemorrágico experimental.

## 3.2 MATERIAL E MÉTODOS

### Animais

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para o Uso de Animais do Setor de Ciências agrárias da Universidade Federal do Paraná (protocolo nº 097/2016 – CEUA/CCA). Foram utilizadas 7 (sete) ovelhas (*Ovis aries*), fêmeas, sem raça definida, com idade média de  $5,71 \pm 1,49$  anos de idade e  $55,4 \pm 9,56$  kg de peso corporal, pertencentes ao rebanho didático e experimental do Hospital Veterinário da UFPR. A higidez dos animais foi atestada pelos exames físico, ecocardiográfico e laboratoriais (hemograma, creatinina, ureia, urinálise, relação proteína/creatinina urinária, GGT urinária, proteínas totais, albumina, AST, GGT e bilirrubinas) antes e depois do experimento.

### Anestesia e instrumentação

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de 24 horas e hídrico de 12 horas. A indução anestésica foi realizada com propofol (Propovan; Cristália, Itapira, SP, Brasil), na dose de  $5 \text{ mg kg}^{-1}$ , por via intravenosa e a intubação endotraqueal foi realizada após a perda completa do reflexo laringotraqueal, do tônus mandibular e da resposta à compressão interdigital no membro torácico. A sonda endotraqueal de nº 12 foi conectada a um circuito anestésico circular, para fornecer fluxo de gases frescos de  $20 \text{ mL kg}^{-1}$  e fração inspirada de oxigênio ( $\text{FiO}_2$ ) de 100%. As ovelhas foram posicionadas em decúbito lateral esquerdo e ventiladas mecanicamente no modo volume controlado (VCV), com volume corrente (VT) de  $8 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ , relação inspiração-expiração 1:2 e frequência respiratória ( $f_R$ ) suficiente para manter os valores de fração expirada de gás carbônico ( $\text{EtCO}_2$ ) entre 35 e 45 mmHg. A fração expirada de isoflurano ( $\text{Et}_{\text{ISO}}$ ) (Isoforine; Cristália, Itapira, SP, Brasil) foi ajustada para 2,2 V%, correspondente a 1,5 vezes a concentração alveolar mínima (CAM) para a

espécie (1,47 – 1,53 V%) (35), conforme módulo analisador de gases anestésicos do monitor multiparamétrico devidamente calibrado (Digicare Animal Health, LifeWindow™ LW9xVet. Rio de Janeiro – RJ).

As veias cefálicas dos dois membros torácicos foram cateterizadas com cateteres 20G (BD Insyte; Becton Dickinson, Curitiba, PR, Brasil) sendo um destinado à administração de fluidos para manutenção ( $1 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) e o outro à reposição volêmica. Além da cateterização venosa, uma das artérias radiais também foi cateterizada com cateter 20G (BD Insyte; Becton Dickinson, Curitiba, PR, Brasil) para mensuração da pressão arterial pelo método invasivo.

Após preparo cirúrgico da região cervical, um kit introdutor 8,5 Fr (Angio-Line; Biometrix, RJ, Brasil) foi posicionado no terço médio da jugular direita e, na sequência, foi introduzido um cateter de artéria pulmonar 7F (Edwards Lifescience Swan-Ganz, Edwards Lifescience LLC, CA, USA). A confirmação do correto posicionamento das vias distal e proximal do cateter foi feita pela avaliação das ondas obtidas no monitor multiparamétrico (Digicare Animal Health, LifeWindow™ LW9xVet. Rio de Janeiro – RJ) conforme técnica descrita previamente (36).

Finalmente, uma sonda vesical (Sonda Vesical, Medsonda, PR, Brasil) tamanho 6 foi introduzida na uretra das ovelhas até a vesícula urinária. Uma torneira de três vias foi acoplada entre a sonda vesical e um circuito coletor de urina, sendo a terceira via conectada a um transdutor de pressão posicionado na linha média da pelve e ligado ao canal de pressão de um monitor multiparamétrico (Monitor Phillips Dixtal Biomédica, MP 50, São Paulo – SP). A pressão intra-vesical foi medida após a retirada completa da urina e injeção de  $1 \text{ mL kg}^{-1}$  de solução NaCl 0,9% (ViaFlex, 44 Baxter Hospitalar, São Paulo, SP, Brasil).

## **Delineamento experimental**

Uma vez concluída a instrumentação, a  $E_{t_{ISO}}$  foi ajustada para 1,5 V% e bloqueio neuromuscular foi instituído por meio da administração intravenosa de um bolus de atracúrio (Besilato de Atracúrio; Novafarma Indústria Farmaceutica Ltda, GO, Brasil),  $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ , seguido por infusão contínua na taxa de  $0,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , administrada com bomba de seringa (Digipump SR7x, Digicare Biomedical Technology, RJ, Brasil). Após 15 minutos de estabilização da  $E_{t_{ISO}}$  em 1,5 V% e do bloqueio neuromuscular, foram colhidos os dados referentes ao momento basal ( $T_0$ ).

Subsequentemente à primeira colheita de dados, iniciou-se a remoção progressiva de sangue através da torneira de três vias acoplada à saída auxiliar do kit introdutor posicionado na veia jugular direita. O sangue foi retirado na velocidade de  $1 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  com auxílio de seringas de 20 mL (Luer Slip; Descarpack, PE, Brasil) contendo 2,8 mL do anticoagulante citrato, fosfato, dextrose e adenina (CPDA) e transferidas diretamente para bolsas para coleta de sangue (Bolsa para coleta de sangue; JP Industria farmacêutica AS, SP, Brasil) de 500 mL. As bolsas foram constantemente homogeneizadas até o momento em que o sangue foi transfundido aos animais ao final do experimento.

Foram retiradas alíquotas de sangue até a pressão arterial média (PAM) atingir 50 mmHg, sendo mantida nesse patamar por um período de 30 minutos pela retirada ou administração de alíquotas adicionais de sangue. Imediatamente ao final da indução da hemorragia ( $T_{\text{Choque}}$ ) e depois de 30 minutos ( $T_{\text{Choque}30}$ ) houve nova colheita das variáveis estudadas. O volume total de sangue retirado de cada animal não ultrapassou o limite máximo de 30% do volume sanguíneo total do animal (37), correspondendo a choque hemorrágico de grau moderado (38).

Após a coleta de dados em  $T_{\text{Choque30}}$  foi iniciada a terapia de reposição volêmica por meio de três desafios hídricos de  $10 \text{ mL kg}^{-1}$  com a solução de Ringer com lactato (Solução de Ringer com Lactato; JP, SP, Brasil), cada um administrado em um período de 10 minutos. Ao final de cada desafio foi realizada nova coleta de dados e esses momentos foram denominados  $T_{\text{Res1}}$ ,  $T_{\text{Res2}}$  e  $T_{\text{Res3}}$ , respectivamente.

Ao final da colheita de dados em  $T_{\text{Res3}}$ , foi iniciada a transfusão do volume sanguíneo retirado com o auxílio de uma bomba de infusão peristáltica (Bomba de infusão LP8x, Digicare Biomedical Technology; RJ, Brail). Ao final da transfusão houve nova coleta de dados ( $T_{\text{transf}}$ ), a infusão de atracúrio foi interrompida, cessou-se a administração de isoflurano e deu-se início ao desmame da ventilação mecânica. Os animais foram considerados responsivos à expansão volêmica quando o IC apresentou incremento de 10% ou mais após quatro minutos da administração de cada bolus de Ringer com lactato e da transfusão sanguínea, e não responsivos quando o incremento no IC foi inferior a 10%.

As ovelhas foram desconectadas do aparelho de anestesia após o retorno da respiração espontânea e assim que foram capazes de manter a saturação periférica da oxihemoglobina ( $\text{SpO}_2$ ) e a  $\text{EtCO}_2$  dentro dos valores de referência. A extubação ocorreu após o retorno do reflexo de deglutição e o retorno espontâneo da língua à cavidade oral. Uma dose de  $2 \text{ mg kg}^{-1}$  de tramadol (Tramal; Pfizer, SP, Brasil) foi administrada pela via intramuscular para conforto dos animais.

### **Variáveis avaliadas**

O traçado eletrocardiográfico (ECG) e a FC foram avaliados por meio de eletrocardiógrafo computadorizado (ECGPC Veterinário, Tecnologia Eletrônica Brasileira, São Paulo – SP, Brasil) empregando-se a 2ª derivação de Einthoven.

Os valores das pressões arteriais sistólica (PAS), PAM e diastólica (PAD) foram obtidos pelo monitor multiparamétrico (Digicare Animal Health, LifeWindow™ LW9xVet. Rio de Janeiro – RJ), com um transdutor de pressão posicionado na altura do átrio direito e conectado por um circuito preenchido por solução heparinizada ao cateter 20G introduzido na artéria radial. Os valores da VPP, derivados do sinal da pressão arterial invasiva, foram mensurados pelo módulo do monitor multiparamétrico que utiliza um programa de análise e realiza o cálculo dessa variável automaticamente e em tempo real.

A SpO<sub>2</sub> foi obtida pelo sensor do oxímetro de pulso posicionado na porção média da língua do paciente. A língua foi gentilmente massageada e o sensor foi reposicionado aproximadamente quatro minutos antes da coleta dos dados de cada momento.

Os lúmens proximal e distal do cateter da artéria pulmonar foram conectados a transdutores de pressão para mensuração da PVC e da pressão da artéria pulmonar diastólica (PAPD), respectivamente. O débito cardíaco (DC) (L min<sup>-1</sup>) foi mensurado por injeções intermitentes de 10 mL de solução resfriada (1 a 5 °C) de NaCl 0,9 % no lúmen proximal do cateter da artéria pulmonar. O DC em cada momento foi calculado como a média de três mensurações consecutivas com desvio não superior a 10 % entre elas. A temperatura central (T<sub>c</sub> °C) foi mensurada pelo termistor do cateter de artéria pulmonar. Além da Et<sub>ISO</sub>, a FiO<sub>2</sub> e a Et<sub>CO2</sub> foram monitoradas pelo analisador de gases do monitor multiparamétrico com sistema *sidestream* e o ponto de aspiração da amostra posicionado na peça “Y” da traqueia do circuito anestésico.

A pressão intra-abdominal foi mensurada por meio de uma sonda intravesical acoplada ao transdutor de pressão do monitor multiparamétrico.

Foram mensuradas as concentrações plasmáticas de cloro [Cl<sup>-</sup>], lactato [LAC], glicose [G], hematócrito (Ht), sólidos totais (ST) e o hemograma no sangue arterial. Também foram obtidos os valores de pressão parcial de oxigênio arterial e venosa mista (PaO<sub>2</sub> e PmvO<sub>2</sub>), pressão parcial de dióxido de carbono arterial e venosa mista (PaCO<sub>2</sub> e PmvCO<sub>2</sub>), pH arterial e venoso misto (pHa e pHvm), concentrações de bicarbonato arterial e venoso misto [aHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e vmHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>], déficit de bases arterial e venoso misto (aBE e vmBE), saturação arterial e venosa mista de oxigênio (SaO<sub>2</sub> e SvO<sub>2</sub>), concentrações plasmáticas de cálcio iônico [Ca<sup>2+</sup>], sódio [Na<sup>+</sup>] e potássio [K<sup>+</sup>] por meio de hemogasômetro portátil (Cartucho CG-8+, I-STAT System; Abbott, NJ, EUA). Os valores foram corrigidos pelo aparelho de hemogasometria de acordo com a temperatura central do animal. Os valores de hematócrito (aHt) e sólidos totais (St) no sangue arterial foram obtidos por microcentrifugação e refratometria, respectivamente, já os valores da dosagem de hemoglobina (aHb e vmHb) arterial e venosa mista foram obtidos pelo método colorimétrico de cianometahemoglobina (BC-2800, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, P. R., China).

Também foram calculados os índices cardíaco (IC, mL min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>); sistólico (IS, mL bat<sup>-1</sup> m<sup>2</sup>); de resistência vascular sistêmica (IRVS, dinas seg<sup>-1</sup> cm<sup>-5</sup> m<sup>2</sup>) e de resistência vascular pulmonar (IRVP, dinas seg<sup>-1</sup> cm<sup>-5</sup> m<sup>2</sup>), além das variáveis de oxigenação tecidual conteúdo arterial e venoso misto de O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub> e CmvO<sub>2</sub>); oferta de O<sub>2</sub> aos tecidos (DO<sub>2</sub>, mL min<sup>-1</sup>); consumo tissular de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>); taxa de extração de O<sub>2</sub> (TeO<sub>2</sub> %); razão entre espaço morto e volume corrente (Vd/Vt %) e shunt pulmonar (QS/QT %), conforme descrito por Haskins et al. (2005) (39). A área de superfície corporal (BSA) utilizada para o cálculo dos índices foi obtida com base na fórmula descrita por Bennet (1973) (40), na qual  $BSA (m^2) = 0,094 \times P (kg)^{0,67}$ .

## **Avaliação ultrassonográfica do IDVCC**

Todas as avaliações ultrassonográficas foram realizadas pelo mesmo pesquisador (EMUG) quem possui ampla experiência em ultrassonografia

Os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e a janela determinada para avaliação do IDVCC foi o terço dorsal do décimo espaço intercostal direito. Esta região é delimitada pelo diafragma e pelo fígado, e a veia cava se encontra ventralmente à artéria aorta e à veia porta. A VCC percorre o abdome das ovelhas pelo lado direito, em função da grande ocupação abdominal pelos quatro compartimentos gástricos. Este vaso encontra a borda dorsolateral do fígado e deixa o abdome através do diafragma. A VCC, veia porta e artéria aorta foram identificadas e utilizadas como pontos de referência para a obtenção da imagem correta. Foi tomado o cuidado necessário para evitar a compressão exagerada com o transdutor, a fim não produzir artefatos na imagem ou alterar o lúmen da VCC.

Após a obtenção da imagem correta, o mesmo avaliador que realizou o exame ultrassonográfico, obteve os valores dos diâmetros utilizados para o cálculo do IDVCC. As seis medidas utilizadas para cada momento de avaliação foram obtidas em três ciclos respiratórios consecutivos (Três valores inspiratórios máximos e três valores expiratórios mínimos). O diâmetro do vaso foi mensurado no modo M, em corte transversal, velocidade de 16s por campo de varredura, com transdutor convexo de frequência 2,5 a 6,6 MHz (CA431 VET, Esaote Healthcare, São Paulo – SP, Brasil) do aparelho de ultrassonografia (MyLab 30 Gold Vet; Esaote Healthcare, São Paulo – SP, Brasil). O cursor do aparelho de ultrassonografia foi colocado exatamente em cima da parede superior e inferior do vaso e o valor medido, em centímetros, foi registrado automaticamente pelo aparelho. Os locais onde foram obtidas as medidas dos diâmetros máximo e mínimo foram ilustrados na figura 1.

O valor do IDVCC foi obtido com base na equação descrita por Feissel e colaboradores (2004) (27):

$$\text{IDVCC (\%)} = \frac{\text{DVCC}_{\text{exp}} - \text{DVCC}_{\text{insp}}}{(\text{DVCC}_{\text{exp}} + \text{DVCC}_{\text{insp}}) * 0.5} \times 100$$

### **Momentos de avaliação das variáveis**

As variáveis cardiorrespiratórias, hemodinâmicas, VPP, IDVCC, Ht e St foram registradas em T<sub>0</sub>, T<sub>Choque</sub>, T<sub>Choque30</sub>, T<sub>Res1</sub>, T<sub>Res2</sub>, T<sub>Res3</sub> e T<sub>Transf</sub>. Os valores de hemogasometria, oxigenação tecidual, [Cl<sup>-</sup>], [LAC] e [G] foram avaliados unicamente em T<sub>0</sub>, T<sub>Choque30</sub> e T<sub>Res3</sub>.

### **Análise estatística**

Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da distribuição dos dados. Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média ± desvio-padrão da média. Variáveis com distribuição não-normal são apresentadas como mediana (mínimo – máximo). Os resultados com distribuição normal foram submetidos à análise de variância (ANOVA) de uma via para medições repetidas, seguida do teste de Tukey, para comparação nos diferentes momentos. Os resultados com distribuição não-normal foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Tukey para comparação entre os diferentes momentos. Foi utilizada análise de correlação de Pearson para avaliar o grau de correlação entre os índices estáticos (PVC, PAPD, PAM) de pré-carga, a VPP, o IDVCC e o IC.

Foram construídas curvas ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) (41) para determinar a habilidade dos índices estáticos e da VPP em prever a responsividade dos animais à expansão da volemia. Dessa forma, os valores de cada variável analisada antes da administração dos bolus de fluido foram plotados como a função da variação subsequente no IC.

Por fim, foram determinadas as *gray zones* dos índices dinâmicos de pré-carga com base em dois métodos descritos por Cannesson e colaboradores (42). O primeiro método foi obtido por meio do intervalo de confiança gerado a partir dos valores de corte com sensibilidade e especificidade abaixo de 90% (resultados inconclusivos). O segundo método foi determinado por meio do intervalo de confiança em torno dos valores ótimos obtidos para determinar quais animais foram responsivos ou não à expansão volêmica. O melhor valor de corte (valor ótimo) foi determinado por meio do índice de Youden, segundo a equação  $J = \text{Sensibilidade} + \text{Especificidade} - 1$  (43). O maior intervalo de confiança, dentre os dois métodos, foi utilizado como *gray zone*.

Foi considerado neste experimento um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). Todos os testes foram realizados pelo programa Sigma Plot para Windows 12.0 (Systat, CA, USA).

### **3.3 RESULTADOS**

O volume total de sangue retirado foi de  $14,08 \pm 5,05 \text{ mL kg}^{-1}$ , que corresponde a aproximadamente  $26,10 \pm 5,15\%$  da volemia. O volume de Ringer com lactato administrado foi de  $35,46 \pm 3,19 \text{ mL kg}^{-1}$ , correspondente a 2,5 vezes o volume de sangue retirado. Os tempos médios de instrumentação, anestesia, extubação, recuperação e total de experimento foram,  $100 \pm 38,66$ ,  $203,28 \pm 33,90$ ,  $39 \pm 22,93$ ,  $35,66 \pm 19,88$  e  $353 \pm 46,22$  minutos, respectivamente.

Os valores das variáveis cardiorrespiratórias, hemodinâmicas, de oxigenação tecidual, hemogasométricas/metabólicas, Ht/St e GGTu/RPCu registradas ao longo dos tempos de avaliação são apresentados nas tabelas 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente.

Não houve diferenças significativas nas variáveis FC,  $f_R$ , PIA, SpO<sub>2</sub>, Et<sub>ISO</sub>, FiO<sub>2</sub>, pH, [Na<sup>+</sup>], GGTu e RPCu entre os diferentes momentos de avaliação.

Após trinta minutos de choque hemorrágico em T<sub>Choque30'</sub> foi observada diminuição significativa nas variáveis PAS, PAD, PAM, DC, IC, CaO<sub>2</sub>, CvmO<sub>2</sub>, CcO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub>, SvmO<sub>2</sub>, Ht e St arteriais, Hb venosa mista, EtCO<sub>2</sub> e [Cl<sup>-</sup>], em comparação com T<sub>0</sub>. Por outro lado, as variáveis IRVS, IRVP, VPP, IDVCC, TeO<sub>2</sub>, P(A-a)O<sub>2</sub>, Vd/Vt e [LAC] apresentaram aumento significativo em T<sub>Choque30'</sub>, em comparação com T<sub>0</sub>.

Na avaliação dos efeitos da reposição volêmica em T<sub>Res1</sub> foram registrados aumento significativo nos valores das variáveis PAS, PAD, PAM, IC, PAPD e EtCO<sub>2</sub>, e diminuição significativa nos valores das variáveis do Ht e dos St arteriais, em comparação com T<sub>Choque30'</sub>. Após o segundo bolus de RL em T<sub>Res2</sub> não houve alterações significativas em nenhum dos parâmetros, apesar de FC, PAS, PAM, PAD, IC, IS e DC terem apresentado médias numericamente superiores às observadas em T<sub>Res1</sub>. Ao final do terceiro bolus em T<sub>Res3</sub> foi registrado aumento significativo nas variáveis DC, IC e IS, em comparação com T<sub>Res2</sub>. Também em T<sub>Res3</sub> os valores das variáveis IRVP, CaO<sub>2</sub>, CvmO<sub>2</sub>, CcO<sub>2</sub>, TeO<sub>2</sub>, P(A-a)O<sub>2</sub>, PvmCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>vm, Bevm, Hb no sangue arterial e venoso misto, [K<sup>+</sup>] e [G] foram significativamente inferiores quando comparados com os registrados em T<sub>Choque30'</sub>. Nesse mesmo momento de avaliação houve aumento dos valores das variáveis DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub>, Qs/Qt, SvmO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub> arterial e venosa mista, [Cl<sup>-</sup>], [Ca<sub>2+</sub>], [LAC], em comparação com T<sub>Choque30'</sub>.

Os valores de R encontrados entre o IC e PAM, PVC, PAPD, VPP e IDVCC foram respectivamente, 0,72 ( $p < 0,0001$ ), 0,48 ( $p = 0,00041$ ), 0,36 ( $p = 0,0091$ ), -0,70 ( $p < 0,0001$ ) e -0,64 ( $p < 0,0001$ ). O valor de R entre o VPP e o IDVCC foi de 0,71 ( $p < 0,0001$ ).

As áreas sob a curva (AUC) ROC encontradas para as variáveis PAM ( $0,67 \pm 0,10$ ,  $p = 0,14$ ), PVC ( $0,69 \pm 0,10$ ,  $p = 0,10$ ) e PAPD ( $0,61 \pm 0,10$ ,  $p = 0,31$ ) não apresentam valores de  $p$  significativos (Figura 2). A VPP (AUC =  $0,83 \pm 0,07$ ,  $p = 0,005$ ) e o IDVCC (AUC =  $0,73 \pm 0,10$ ,  $p = 0,052$ ) apresentam valor significativo na área abaixo da curva (Figura 3).

Com valores de corte muito baixos (3,16%) da VPP se obtiveram sensibilidade e especificidade de 94,74% e 11,11%, respectivamente. Com valores de corte muito altos (27,42%) se obtiveram sensibilidade e especificidade de 5,26% e 100%, respectivamente. O valor ótimo do VPP, segundo o índice de Youden, com sensibilidade (73,68%) e especificidade (88,89%) foi de 6,41%. No entanto, valores de corte entre 10,5% e 13,42% apresentaram sensibilidade de 42,11% (95% de intervalo de confiança, 0,2 a 0,66) e 42,11% (95% de intervalo de confiança, 0,2 a 0,66) e especificidade de 88,89%, respectivamente (Tabela 7).

Os valores de corte muito baixos (4,5%) do IDVCC apresentaram sensibilidade de 94,74% e especificidade de 11,11%. Valores de corte muito altos (21%) apresentaram sensibilidade e especificidade de 5,26 e 100, respectivamente. O valor com melhor sensibilidade (68,42%) e especificidade (88,89%) foi de 9,8%, segundo o Índice de Youden. No entanto, valores de 13%, apresentaram sensibilidade de 47,37% (95% de Intervalo de confiança, 0,24 a 0,71) e especificidade de 88,89% (95% de intervalo de confiança, 0,51 a 0,99) (Tabela 8).

A “Zona Cinzenta” determinada para a VPP foi entre 3,27% e 9,96% com 95% de intervalo de confiança. Para o IDVCC os valores foram de 2% à 18,06% (95% de intervalo de confiança) demonstradas na Figura 4.

Todos os animais se recuperaram da anestesia sem intercorrências ou complicações pós-anestésicas e foram monitorados até 30 dias após o experimento, período em que não apresentaram alterações clínicas ou laboratoriais.

### **3.4 DISCUSSÃO**

Este é o primeiro trabalho que descreve a capacidade da VPP e do IDVCC em prever a responsividade à reposição volêmica em ovelhas. Estas variáveis podem ser utilizadas como guia para separar animais responsivos à fluidoterapia dos não responsivos.

Em ovelhas ventiladas com volume corrente de  $8 \text{ mL kg}^{-1}$ , anestesiadas com isoflurano e sob bloqueio neuromuscular com atracúrio, o valor ótimo obtido foi de 6,41% para o VPP e 9,8% para o IDVCC. O valor ótimo da VPP obtido neste experimento aproxima-se dos valores descritos em seres humanos por Viestisen e colaboradores (44). Nesse trabalho foi observado que, em seres humanos submetidos a cirurgia cardíaca não emergencial, valores de 6,5% apresentaram a melhor sensibilidade (94%) e especificidade (83%) para separar pessoas que necessitavam de expansão volêmica das que não necessitavam.

Valores de corte comumente encontrados na literatura médica, entre 10 e 13%, bem como o valor ótimo obtido (6,5%), apresentaram sensibilidade e especificidade inferiores aos valores encontrados em seres humanos (6, 12, 44) e em suínos (16, 17) e valores de sensibilidade e especificidade semelhantes aos encontrados em cães (18). O número de avaliações relativamente reduzido neste experimento, em comparação aos demais estudos, pode ter influenciado nos valores de sensibilidade e especificidade encontrados de forma negativa.

O melhor valor de corte obtido para o IDVCC (9,8%) é inferior aos valores descritos anteriormente em outras espécies. O valor de corte encontrado nesses

animais aproxima-se dos valores obtidos em seres humanos de 10,6% (26) e distancia-se do valor, 25%, encontrado em ratos (29) e em cães de 24% (30). Valores comumente encontrados na literatura médica, em torno de 13%, apresentaram sensibilidade e especificidade inferior ao descrito em pessoas (46, 26). Em ratos, o valor de 10,5%, apresentou-se muito sensível e pouco específico, de forma contrária ao encontrado no presente estudo (29).

A *grey zone* obtida neste experimento teve uma amplitude maior, para ambas as variáveis, quando comparada à obtida por outros autores (42, 47, 48). Isso ocorreu, provavelmente, também em função do número reduzido de avaliações realizadas.

Com o modelo experimental do presente estudo as alterações da VPP e do IDVCC demonstraram que a maioria dos animais se encontrava na porção pré-carga dependente da curva de Frank-Starling (incrementos de no mínimo 10% no IC), uma vez que a ressuscitação volêmica induziu elevação significativa dos valores de IC, paralelamente à redução da VPP e do IDVCC, em relação aos valores observados após a indução da hemorragia. Após o primeiro bolus foi constatado que 100% dos animais eram dependentes de reposição volêmica, após o segundo e o terceiro desafio volêmico 71,4% dos animais apresentaram tal dependência e após a transfusão sanguínea apenas 28,5% mantiveram-se na porção ascendente da curva. A capacidade da VPP e do IDVCC em diferenciar indivíduos responsivos dos não responsivos já foi descrita em diversas espécies (8, 9, 11, 12, 17, 18, 29, 30, 49, 50).

Neste estudo, foi observado que a VPP e o IDVCC aumentam significativamente durante o estado de hipovolemia associada à hipotensão ( $PAM < 60$  mmHg). Esse resultado também foi encontrado por Diniz e colaboradores (45), em um protocolo de hemorragia volume-controlado (retirada de 30% do volume sanguíneo total), no qual os animais apresentaram aumento do valor de VPP somente

depois que o estado de hipotensão foi instalado. Fantoni e colaboradores (18) também observaram que há relação entre a VPP e a PAM, contudo notaram que apenas 76% dos animais hipotensos se beneficiaram do desafio volêmico.

Bucci e colaboradores (30) observaram variação paralela da velocidade do fluxo aórtico e do IDVCC em cães anestesiados com isoflurano e ventilados. Nesses animais, após o bolus de Ringer com lactato, houve incremento maior a 15% na velocidade do fluxo aórtico com redução significativa do IDVCC nos cães responsivos à fluidoterapia. Entretanto, não houve variação significativa na PAM desses animais após a expansão volêmica, uma vez que a pressão já se encontrava dentro da normalidade. Semelhante ao observado durante a reposição volêmica em nosso estudo.

Além disso, no presente estudo, a partir de  $T_{Res1}$ , não houve incrementos adicionais na PA, mesmo com incrementos maiores que 10% no IC e com redução no valor de VPP e IDVCC, até o final do experimento. Estes resultados mostram que, embora exista relevância clínica na avaliação da PA ela não apresenta boa acurácia para detectar a necessidade de reposição volêmica. Além disso, em casos de hipovolemia estados de normotensão podem indicar resposta compensatória, mascarando o déficit no débito cardíaco (51).

A avaliação ultrassonográfica na sala de emergência é, atualmente, um procedimento padrão na abordagem do paciente crítico na medicina (25). Esta avaliação fornece resposta rápida a respeito das principais causas de insuficiência circulatória e respiratória que podem ser encontradas (27). Um exemplo disso é a avaliação da VCC (27) que, em resposta aos ciclos ventilatórios mecânicos, é um índice capaz de prever a necessidade de reposição volêmica em pessoas (50, 13, 14, 27), em cães (30) e em ratos (29). Esta avaliação detalhada é particularmente

importante em pacientes em hipovolemia absoluta ou relativa, como o modelo de hemorragia usado neste experimento.

Neste trabalho houve correlação linear forte entre a VPP e o IDVCC. No entanto, na prática clínica veterinária é incomum encontrar monitores capazes de fornecer os valores de VPP de forma automatizada e a sua obtenção manual exige grande comprometimento e atenção por parte do observador (12). Em contrapartida, a ultrassonografia é amplamente difundida, sua técnica não é invasiva (21, 22, 23, 24) e a obtenção do IDVCC de forma manual não apresenta grandes dificuldades.

Os índices estáticos de pré-carga têm sido utilizados como indicadores de responsividade à fluidoterapia (52). Todavia, em estudos mais recentes tem se observado que esses índices apresentam capacidade limitada em prever a necessidade de reposição, uma vez que podem ser influenciados pela pressão intratorácica, a complacência das câmaras cardíacas, as pressões transmuralis das câmaras cardíacas e o tônus vascular venoso (1, 3, 53, 54, 55). Neste estudo, não foi encontrada correlação forte entre o IC e os índices estáticos de pré-carga (PVC e a PAPD), além do que esses índices demonstraram baixa acurácia, sensibilidade e especificidade para identificar mudanças no IC. Da mesma forma que em diversos estudos em diferentes espécies, a VPP e o IDVCC demonstraram maior acurácia, maior sensibilidade e especificidade para determinar quais animais seriam responsivos à expansão volêmica, razão pela qual podem ser considerados superiores aos demais índices avaliados.

O volume corrente foi mantido constante em  $8 \text{ mL kg}^{-1}$  durante todo o experimento e os animais foram submetidos a bloqueio neuromuscular a fim de promover relaxamento muscular adicional e prevenir a assincronia entre paciente e ventilador. Mudanças no volume corrente ou situações nas quais os animais

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 do IDVCC (56, 57). Além disso, foi observado, em suínos, que a utilização de volume corrente superior a 12 mmHg interfere nos valores de VPP obtidos e que os índices dinâmicos apresentam dependência das oscilações na pressão torácica (16).

Em um modelo de hipertensão abdominal, realizado em humanos por Cavaliere e colaboradores, foi observado que um aumento significativo na pressão abdominal leva a compressão e deformação no diâmetro da veia cava caudal, independentemente do estado volêmico do paciente (58). Duperret e colaboradores (59) demonstraram, em suínos hipovolêmicos e ventilados, que um aumento significativo da pressão intra-abdominal induz elevação da pressão pleural e, por consequência, torna as alterações na VPP muito mais pronunciadas e seus valores não confiáveis. Outros estudos também relacionaram as interferências do aumento da PIA com valores não confiáveis da VPP e do IDVCC (60, 61, 62). É considerada a presença de hipertensão intra-abdominal com valores superiores a 10 mmHg (63, 64). Com isso, neste estudo, nenhum animal apresentou valor de PIA superior a 9 mmHg e não houve alterações significativas durante os momentos de avaliação.

Em animais hipovolêmicos e hipotensos é comum ocorrer aumento da FC como resposta simpática à diminuição da atividade dos barorreceptores. Nas ovelhas deste estudo não houve alteração da FC durante todo o experimento, o que pode estar associado à redução da atividade simpática e ao bloqueio do barorreflexo causados pelo isoflurano. As concentrações de isoflurano foram mantidas entre 1,5 V% e 1,6 V %, sendo suficientes para inibir a resposta simpática esperada em paciente

hipovolêmicos e hipotensos (65) e, dessa forma, manter a FC próximo aos valores basais.

Neste experimento, nos momentos iniciais, houve hipercapnia discreta ( $\text{PaCO}_2$  média de 46,47 mmHg), provavelmente em função da baixa frequência respiratória. O aumento de  $\text{PaCO}_2$  pode levar a acidemia, aumento em IC e FC e redução do IRVS (66). Entretanto, o período de hipercapnia não persistiu por muito tempo e nem ocasionou acidemia, sendo pouco provável que os valores obtidos de IC e IRVS tenham sofrido alterações causadas por esse evento.

Embora a infusão massiva da solução de Ringer com lactato tenha levado ao aumento sérico de lactato ao final do experimento, o pH sanguíneo manteve-se dentro dos valores de referência para a espécie. Resultados semelhantes foram observados anteriormente em um modelo suíno de choque hemorrágico, no qual a administração de Ringer com lactato causou aumento da concentração sérica de lactato sem causar alterações no equilíbrio ácido-base (67). A reposição volêmica com Ringer lactato no choque hemorrágico parece ser superior àquela realizada com solução salina a 0,9%, pois, embora as duas soluções apresentem a mesma capacidade de reestabelecer o volume circulante e as variáveis hemodinâmicas, a solução salina a 0,9% está relacionada com maior desequilíbrio ácido-base, hidroeletrólítico e mortalidade pós-hipovolemia (68, 69).

As ovelhas apresentaram a resposta clássica ao choque hipovolêmico, quanto às variáveis hemodinâmicas e aos índices de oxigenação tecidual. Houve redução do IC, do IS e aumento dos valores de IRVS e IRVP durante o déficit volêmico, com retorno a valores próximos aos basais após a reposição volêmica (66, 70). Houve redução importante nos níveis de  $\text{DO}_2$  e, por consequência, redução nos níveis de  $\text{VO}_2$  e aumento na  $\text{TeO}_2$  no momento  $T_{\text{Choque}30'}$  (70).

Os valores de  $CaO_2$ ,  $CvmO_2$  e  $CcO_2$  diminuíram após instalação do quadro de hipovolemia, mas não retornaram aos valores basais em  $T_{Res3}$ . Este fato deve-se à hemodiluição causada pela reposição volêmica com infusão massiva de Ringer com Lactato e pela redução significativa na taxa de hemoglobina (70, 71, 72). Após a transfusão do sangue análogo, os valores de hemoglobina retornaram à normalidade e, provavelmente, a  $CaO_2$ ,  $CvmO_2$  e  $CcO_2$  também.

Sabe-se que a administração de volumes excessivos de fluido além do necessário não está relacionada a um aumento da oferta de oxigênio tecidual e nem com a redução da mortalidade pós hipovolemia (6, 73, 74). O volume de Ringer com lactato médio administrado foi de  $35,46 \pm 3,19 \text{ mL kg}^{-1}$ , sendo a quantidade média de sangue retirada  $14,08 \text{ mL kg}^{-1} \pm 5,05$ . Com este volume (2,5 vezes o volume retirado de sangue) foi possível reestabelecer a volemia, aumentar o VS o IC e promover oxigenação tecidual suficiente. O recomendado durante anos, pela literatura, foi a infusão massiva de soluções cristaloides, na taxa de três vezes o volume sanguíneo perdido (75, 76). Neste estudo não foi necessário utilizar três vezes o volume de sangue, recomendado nos estudos prévios, demonstrando que, a utilização de índices dinâmicos capazes de prever a necessidade de reposição volêmica evitam a administração exagerada de volume.

Os exames de urinálise,  $RPCu$ ,  $GGTu$ , ureia e creatinina séricas são considerados, em conjunto, bons marcadores de função tubular renal em cães, cavalos e ovelhas (77, 78). Houve monitoração da função renal antes e por até sete dias após a indução do choque hemorrágico, não tendo sido encontrada evidência clínica nem laboratorial de lesão renal.

Concluiu-se que a VPP e o IDVCC são indicadores efetivos de responsividade à expansão volêmica neste modelo empregando ovelhas anestesiadas com

isoflurano e submetidas a choque hemorrágico moderado, apresentando valores de corte de 6,41 e 9,8%, respectivamente. Da mesma forma que em outros modelos animais e em seres humanos, os índices estáticos PVC, PAPD, PM não foram eficientes em diferenciar os indivíduos responsivos dos não responsivos à expansão volêmica.

Além disso, observou-se, neste trabalho, que ovelhas são modelos experimentais satisfatórios para avaliação dos índices de responsividade a fluidoterapia. Atribui-se tal capacidade a semelhança fisiológica e anatômica do sistema cardiovascular e respiratório com seres humanos (31, 32, 33, 34).

### **Limitações**

O número reduzido de animais pode ter impactado negativamente no valor de corte, sensibilidade e especificidade obtidos. A curva ROC, originalmente é utilizada com grandes amostragens e, dessa forma, é muito empregada como método de análise de testes diagnósticos ou pesquisas epidemiológicas (41). Mesmo assim, foram encontrados resultados satisfatórios e condizentes com estudos experimentais em outras espécies animais e com estudos clínicos em seres humanos.

A eficácia do bloqueio neuromuscular com atracúrio já foi, comprovadamente, atestada por métodos de avaliação da transmissão neuromuscular, como o Tof Guard, em diversas espécies (79, 80). No entanto, neste trabalho não houve utilização de nenhum meio de avaliação do relaxamento e resposta neuromuscular além da resposta clínica satisfatória que obtivemos.

### **3.5 REFERÊNCIAS**

1. Marik PE, Monnet X, Teboul JL: Hemodynamic parameters to guide fluid therapy [Internet]. *Ann Intensive Care* 2011; 1:2–9

2. Benes J, Giglio M, Brienza N, et al.: The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18:1–11
3. Michard F, Teboul J-L: Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients [Internet]. *Chest* 2002; 121:2000–2008
4. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, et al.: Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32:151–e158
5. Cannesson M: Arterial Pressure Variation and Goal-Directed Fluid Therapy [Internet]. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24:487–497
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. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al.: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642–2647
9. Michard F: Changes in Arterial Pressure during Mechanical Ventilation. *Anesthesiology* 2005; 103:419–428
10. 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
11. Moretti R, Pizzi B: Inferior vena cava distensibility as a predictor of fluid responsiveness in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010; 13:3–9

12. Auler JO, 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
13. Kramer A, Zygun D, Hawes H, et al.: Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004; 126:1563–1568
14. Vos JJ, Poterman M, Salm PP, et al.: Noninvasive pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness at multiple thresholds: a prospective observational study. *Can J Anesth Can d'anesthésie* 2015; 62:1153–1160
15. Pestel GJ, Hillebrand LB, Fukui K, et al.: Assessing intravascular volume by difference in pulse pressure in pigs submitted to graded hemorrhage. *Shock* 2006; 26:391–395
16. Díaz F, Erranz B, Donoso A, et al.: Influence of tidal volume on pulse pressure variation and stroke volume variation during experimental intra-abdominal hypertension. *BMC Anesthesiol* 2015; 15:1–10
17. 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
18. Fantoni DT, Ida KK, Gimenes AM, et al.: Pulse pressure variation as a guide for volume expansion in dogs undergoing orthopedic surgery. *Vet Anaesth Analg* 2017; 44:710–718
19. Flato UAP, Campos AL de, Trindade MR, et al.: Intensive care bedside echocardiography: true or a distant dream? *Rev Bras Ter intensiva* 2009; 21:437–445

20. Au SM, Vieillard-Baron A: Bedside echocardiography in critically ill patients: A true hemodynamic monitoring tool. *J Clin Monit Comput* 2012; 26:355–360
21. Royse CF, Cauty DJ, Faris J, et al.: Core review: Physician-performed ultrasound: The time has come for routine use in acute care medicine. *Anesth Analg* 2012; 115:1007–1028
22. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, et al.: Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:1740–1746
23. Baker TW, Davidson AP: Pediatric abdominal ultrasonography. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* 2006; 36:641–655
24. Rocha LL, Pessoa CMS, Corrêa TD, et al.: Current concepts on hemodynamic support and therapy in septic shock. *Brazilian J Anesthesiol English Ed* 2015; 65:395–402
25. De Backer D, Fagnoul D: Intensive care ultrasound: VI. Fluid responsiveness and shock assessment. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:129–136
26. Moretti R, Pizzi B: Inferior vena cava distensibility as a predictor of fluid responsiveness in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010; 13:3–9
27. Feissel M, Michard F, Faller JP, et al.: The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004; 30:1834–1837
28. Evans D, Ferraioli G, Snellings J, et al.: Volume responsiveness in critically ill patients. *J Ultrasound Med* 2014; 33:3–7

29. Mendes R, Oliveira M V., Padilha GA, et al.: Distensibility index of the inferior vena cava in experimental acute respiratory distress syndrome [Internet]. *Respir Physiol Neurobiol* 2017; 237:7
30. Bucci M, Rabozzi R, Guglielmini C, et al.: Respiratory variation in aortic blood peak velocity and caudal vena cava diameter can predict fluid responsiveness in anaesthetised and mechanically ventilated dogs. *Vet J* 2017; 227:30–35
31. Leroux AA, Moonen ML, Pierard LA, Kolh P AH: Animal models of mitral regurgitation induced by mitral valve chordae tendineae rupture. *J Hear Valve Dis* 2012; 21:416–423
32. Collan R: Anesthetic and paraoperative management of sheep for total heart replacement. *Anesth Analg* 1970; 49:336–343
33. Vesal N, Karimi A: Evaluation of central venous pressure in ruminants. *Vet Arh* 2006; 76:85–92
34. Di Vincenti L, Westcott R, Lee C: Sheep (*Ovis aries*) as a model for cardiovascular surgery and management before, during, and after cardiopulmonary bypass. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2014; 53:439–48
35. Palahniuk RJ, Shnider SM: Maternal and Fetal Cardiovascular and Acid-Base changes during Halothase and Isoflurane Anesthesia in the Pregnante Ewe. *Anesthesiology* 1974; 41:462-472
36. Swan H, Ganz W, Forrester J, et al.: Characterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1992; 283:447–451
37. Scully CG, Daluwatte C, Marques NR, et al.: Effect of hemorrhage rate on early hemodynamic responses in conscious sheep. *Physiol Rep* 2016; 4:1–15
38. Felice C, Susin C, Costabeber A, et al.: Choque: diagnóstico e tratamento na emergência. *Rev da AMRIGS* 2011; 55:179–196

39. Haskins S, Pascoe P, Ilkiw J, et al.: Reference Cardiopulmonary Values in Normal Dogs. *Comp Med* 2005; 55:156–161
40. Bennett JW: Regional body surface area of sheep. *J Agric Sci* 1973; 81:429–432
41. Meltz CE: Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8:283–298
42. Cannesson M, Manach Y L, Christoph K, et al.: Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse Pressure Variations for the Prediction of Fluid Responsiveness. *Anesthesiology* 2011; 115:221-241
43. Youden WJ: Index for Rating Diagnostic Tests. *Cancer* 1950; 32:35
44. Vistisen St, Struijk Jj, Larsson A. Automated pre-ejection period variation indexed to tidal volume predicts fluid responsiveness after cardiac surger. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 534–542.
45. Diniz MS, Teixeira-Neto FJ, Candido TD, Zanuzzo FS, Teixeira LR, Klein AV, Nascimento PJ: 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
46. Machare-Delgado E, Decaro M, Marik PE. Inferior Vena Cava Variation Compared to Pulse Contour Analysis as Predictors of Fluid Responsiveness: A Prospective Cohort Study. *Journal of Intensive Care Medicine* 2011; 26:116-124
47. Renner J, Gruenewald M, Hill M, et al.: Non-invasive assessment of fluid responsiveness using CNAP™ technology is interchangeable with invasive arterial measurements during major open abdominal surgery. *British Journal of Anesthesia* 2017; 118:58-67

48. J, Critchley LAH. Inferior Vena Cava Ultrasonography before General Anesthesia Can Predict Hypotension after Induction. *Anesthesiology* 2016; 124:580-589
49. Hofer CK, Cannesson M: Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011; 49:59-65
50. Veillard-Baron A, Chergui k, Rabiller A, et al.: Superior Vena Cava Collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Medicine* 2004, 30:1734-1739.
51. Manach Y, Hofer CK, Lehot JJ, Vallet B, Goarin JP, Tavernier B, Cannesson M: Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac output during volume expansion in the perioperative period? *Anesthesiology* 2012; 117:1165-1174
52. Ceron AJS, Munoz NMF: Should we stop using the determination of central venous pressure as a way to estimate cardiac preload? *Colomb Med* 2012; 43:181-184
53. Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35:64–68
54. Marik PE, Baram M, Vahid B: Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? *Chest* 2008; 134:172–178
55. Kumar A, Anel R, Bunell E: 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

56. Berkenstadt H, Friedman Z, Preisman S: Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *Br J Anaesth* 2005; 94:721-726
57. 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
58. Cavaliere F, Cina A, Biasucci D, et al.: Sonographic assessment of abdominal vein dimensional and hemodynamic changes induced in human volunteers by a model of abdominal hypertension. *Crit Care Med* 2011; 39:344–348
59. Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, et al.: Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Med* 2007; 33:163–171
60. Royer P, Bendjelid K, Valentino R: Influence of intra-abdominal pressure on the specificity of pulse pressure variations to predict fluid responsiveness. *J. Trauma acute Care Surg* 2015; 78:994-999
61. Renner J, Gruenewald M, Quaden R: Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. *Critical Care Medicine* 2009; 37:650-658
62. Jaques D, Bendjelid K, Duperret S: Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study. *Critical care* 2011; 15:R33
63. Bradley-Stevenson C, Vyas H: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Current Paediatrics* 2004; 14:191–196

64. Ferrera G, Edul VKS, Eguillor C: *Intensive Care Medicine Experimental* 2015; 3:11
65. Muzi M, Ebert TJ: A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1995; 82:919-925
66. Mas A, Saura P, Joseph D, Blanch L: Effect of acute moderate changes in PaCO<sub>2</sub> on global hemodynamics and gastric perfusion. *Crit Care Med* 2000; 28:360-365
67. Todd A: Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *Journal of trauma* 2007; 62:636-639
68. Zhou F, Peng ZY, Bishop JV, Cove ME, Singbartl K, Kellum JA: Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis. *Critical Care Medicine* 2014; 42:270
69. Kraut JA, Madias NE: Lactic Acidosis: Current Treatments and Future Directions. *Americ J Kidney Dis* 2016; 68:473-482
70. Baigorri F, Russell JA: Oxygen delivery in critical illness. *Critical Care Clinics* 1996; 12:971-994
71. Dutton RP: Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiology Clinics* 2007; 25:23-34
72. Phillips CR, Vinecore K, Hagg DS: Resuscitation of haemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water and haemodynamics. *Critical Care* 2009; 13:R30
73. Magder S: Fluid status and fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:289-296
74. Cannesson M, Aboy M, Hofer CK, Rehman M: Pulse pressure variation: where are we today? *J Clin Monit Comput* 2011; 25:45-56

75. Dillon J, Lynch LJ JR, Myers R, Butcher HR: The treatment of hemorrhagic shock. *Surg Gynecol obstet* 1966; 122:967-978
76. Santry HP, Alam HB: Fluid resuscitation: past, present and the future. *Am J Kidney Dis* 2010; 3:229-241
77. Garry F, Chew DJ, Hoffsis GF: Urinary indices of renal function in sheep with induced aminoglycoside nephrotoxicosis. *Cienc Rural* 1990; 27:1678-4596
78. Hennemann CRA, Silva CF, Schoenau W. Atividade da gama glutamil transpeptidase urinária, dosagens séricas de uréia e creatinina como meios diagnósticos auxiliares na nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeo em cães. *Cienc Rural* 1997; 27:237-244
79. Bechara A, Fantoni TD, Barros PSM, et al: The Tof-Guard neuromuscular Transmission monitor and its use in horses. *Cienc Rural* 1999; 9:57-62
80. Tutunaru A: Use of cic-atracurium to maintain moderate neuromuscular blockade in experimental pigs. *Veterinary Anesthesia and analgesia* 2017; 44:910-914

Tabela 1 – Valores médios  $\pm$  desvios-padrão e medianas (máximo e mínimo) de frequência cardíaca (FC); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial média (PAM); pressão arterial diastólica (PAD); frequência respiratória ( $f_R$ ); saturação periférica da oxihemoglobina ( $SpO_2$ ); pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ( $Et_{CO_2}$ ); fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ); fração expirada de isoflurano ( $Et_{ISO}$ ); temperatura esofágica ( $Te$ ); temperatura central ( $Tc$ ) em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.

PARÂMETRO	MOMENTO						
	T0	T <sub>Choque</sub>	T <sub>Choque30</sub>	T <sub>Res1</sub>	T <sub>Res2</sub>	T <sub>Res3</sub>	T <sub>Transf</sub>
FC (bpm)	99,71 $\pm$ 16,05	86,14 $\pm$ 25,32	85,85 $\pm$ 14,14	94,71 $\pm$ 19,44	100,57 $\pm$ 21,01	101,28 $\pm$ 16,02	94,50 $\pm$ 12,61
PAS (mmHg)	97,28 $\pm$ 12,99	56,85 $\pm$ 3,33 <sup>#</sup>	60,71 $\pm$ 7,08 <sup>#</sup>	92,57 $\pm$ 13,43* <sup>§</sup>	107,14 $\pm$ 11,75* <sup>§</sup>	108,71 $\pm$ 10,25* <sup>§</sup>	109,83 $\pm$ 12,04* <sup>§</sup>
PAM (mmHg)	87,42 $\pm$ 12,68	47,71 $\pm$ 2,43 <sup>#</sup>	48,71 $\pm$ 3,25 <sup>#</sup>	81,14 $\pm$ 13,19* <sup>§</sup>	93,00 $\pm$ 12,08* <sup>§</sup>	94,57 $\pm$ 11,48* <sup>§</sup>	97,16 $\pm$ 11,83* <sup>§</sup>
PAD (mmHg)	80,71 $\pm$ 12,32	43,00 $\pm$ 2,70 <sup>#</sup>	43,57 $\pm$ 3,86 <sup>#</sup>	73,85 $\pm$ 13,66* <sup>§</sup>	82,00 $\pm$ 15,28* <sup>§</sup>	85,42 $\pm$ 14,83* <sup>§</sup>	88,50 $\pm$ 11,84* <sup>§</sup>
$f_R$ (mpm)	11,71 (10-12)	11,71 (10 – 12)	11,71 (10 – 12)	11,71 (10 – 12)	11,57 (10 – 12)	11,57 (10 – 12)	11,33 (10 – 12)
$SpO_2$ (%)	96,42 $\pm$ 1,27	94,42 $\pm$ 3,20	95,57 $\pm$ 1,71	94,14 $\pm$ 3,02	96,00 $\pm$ 1,41	95,57 $\pm$ 0,97	95,50 $\pm$ 1,04
$FiO_2$ (%)	93 (92,7 – 96,3)	93,3 (91,4 – 96,4)	92,7 (91,5 – 94,9)	92,75 (91,2 – 94,7)	92 (88,8 – 94,5)	92,8 (94,4 – 91)	93 (94 – 92,8)
$Et_{ISO}$ (CAM)	1,42 $\pm$ 0,09	1,41 $\pm$ 0,13	1,34 $\pm$ 0,17	1,36 $\pm$ 0,18	1,34 $\pm$ 0,15	1,34 $\pm$ 0,09	1,35 $\pm$ 0,13
$Et_{CO_2}$ (mmHg)	34,71 $\pm$ 4,46	29,14 $\pm$ 2,96 <sup>#</sup>	29,14 $\pm$ 2,85 <sup>#</sup>	33,71 $\pm$ 3,63* <sup>§</sup>	34,47 $\pm$ 4,50* <sup>§</sup>	33,71 $\pm$ 2,56* <sup>§</sup>	34,50 $\pm$ 2,25* <sup>§</sup>
$Te$ (°C)	37,68 $\pm$ 0,33	37,72 $\pm$ 0,34	37,72 $\pm$ 0,46	37,25 $\pm$ 0,36* <sup>§</sup>	37,12 $\pm$ 0,42* <sup>§</sup>	37,12 $\pm$ 0,39* <sup>§</sup>	37,10 $\pm$ 0,40* <sup>§</sup>
$Tc$ (°C)	37,81 $\pm$ 0,35	37,87 $\pm$ 0,53	38,04 $\pm$ 0,50	37,54 $\pm$ 0,45 <sup>§</sup>	37,31 $\pm$ 0,53* <sup>§</sup>	37,25 $\pm$ 0,37* <sup>§</sup>	37,23 $\pm$ 0,49* <sup>§</sup>

<sup>#</sup>significativamente diferente de T0, \*significativamente diferente de T<sub>Choque</sub>, <sup>§</sup>significativamente diferente de T<sub>Choque30</sub>, <sup>Y</sup>significativamente diferente de T<sub>Res1</sub>, <sup>¶</sup>significativamente diferente de T<sub>Res2</sub>, <sup>ω</sup>significativamente diferente de T<sub>Res3</sub>

Tabela 2 – Variáveis hemodinâmicas, Índices dinâmicos e estáticos de pré-carga (médias  $\pm$  desvios-padrão / medianas máximo e mínimo) de um modelo de choque hemorrágico experimental em ovelhas anestesiadas com isoflurano, IC: índice cardíaco; IVS: índice de variação sistólica; IRVS: índice de resistência vascular sistêmica; IRVP: índice de resistência vascular pulmonar; PVC: pressão venosa central; PAPD: pressão da artéria pulmonar diastólica; DC: débito cardíaco; VPP: variação da pressão de pulso.

PARÂMETRO	MOMENTO						
	T0	TChoque	TChoque30'	TRes1	TRes2	TRes3	TTransf
IC (L min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> )	4,23 $\pm$ 1,36	1,81 $\pm$ 0,48 <sup>#</sup>	1,89 $\pm$ 0,61 <sup>#</sup>	3,44 $\pm$ 0,84* <sup>§</sup>	4,4 $\pm$ 1,49* <sup>§</sup>	6 $\pm$ 1,81 <sup>#*§Y</sup>	5,07 $\pm$ 1,4* <sup>§</sup>
IS (mL bat <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> )	0,045 $\pm$ 0,02	0,023 $\pm$ 0,01 <sup>#</sup>	0,026 $\pm$ 0,012	0,046 $\pm$ 0,017*	0,050 $\pm$ 0,012* <sup>§</sup>	0,074 $\pm$ 0,029 <sup>#*§Y</sup>	0,054 $\pm$ 0,013 <sup>§</sup>
IRVS (dinas s <sup>-1</sup> cm <sup>-5</sup> m <sup>-2</sup> )	1757 $\pm$ 962,34	2374,14 $\pm$ 664,85 <sup>#</sup>	2253,51 $\pm$ 638,32	1843,20 $\pm$ 474,52	1812,71 $\pm$ 527,78	1254,49 $\pm$ 398,38* <sup>§</sup>	1649,17 $\pm$ 582,44
IRVP (dinas s <sup>-1</sup> cm <sup>-5</sup> m <sup>-2</sup> )	64,83 $\pm$ 30,52	195,08 $\pm$ 93,64 <sup>#</sup>	151,17 $\pm$ 71,89 <sup>#</sup>	55,54 $\pm$ 22,25* <sup>§</sup>	62,93 $\pm$ 25,99* <sup>§</sup>	45,22 $\pm$ 14,97* <sup>§</sup>	54,43 $\pm$ 21,34* <sup>§</sup>
PVC (mmHg)	2,14 $\pm$ 4,02	-2,86 $\pm$ 3,24 <sup>#</sup>	-1,57 $\pm$ 3,36	0,86 $\pm$ 2,19	0,43 $\pm$ 2,07	2,86 $\pm$ 2,12	4,67 $\pm$ 3,35* <sup>§</sup>
PAPD (mmHg)	0 (-1 - 1)	-2 (-2 - 0) <sup>#</sup>	-2 (-4 - 1)	1 (0 - 8) <sup>#§</sup>	0 (0 - 6)	0 (-1 - 1)	1 (-1 - 6)* <sup>§</sup>
DC (L min <sup>-1</sup> )	5,05 $\pm$ 1,5	2,14 $\pm$ 0,46 <sup>#</sup>	2,26 $\pm$ 0,67 <sup>#</sup>	4,33 $\pm$ 1,18	5,27 $\pm$ 1,81* <sup>§</sup>	7,70 $\pm$ 2,58 <sup>#*§Y</sup>	6,05 $\pm$ 1,77
VPP (%)	6,3 (2,6 - 8,3)	22,3 (13,3 - 33)	23,6 (17 - 28,5) <sup>#</sup>	7 (3 - 22,66)	6,5 (3,33 - 8,66)	4,5 (3 - 6,33)* <sup>§</sup>	0 (0 - 3,5)* <sup>§</sup>
IDVCC (%)	4,88 $\pm$ 1,64	15,89 $\pm$ 5,03	16,07 $\pm$ 2,78 <sup>#</sup>	12,76 $\pm$ 5,79 <sup>#</sup>	8,66 $\pm$ 3,96 <sup>§</sup>	6,44 $\pm$ 2,28 <sup>§Y</sup>	2,5 $\pm$ 2,81 <sup>§Y</sup>
PIA (mmHg)	4,47 $\pm$ 3,15	3,86 $\pm$ 1,57	3,43 $\pm$ 1,90	4,43 $\pm$ 2,30	4,57 $\pm$ 3,31	4,17 $\pm$ 2,86	4,17 $\pm$ 2,48

<sup>#</sup>significativamente diferente de T0, \*significativamente diferente de TChoque, <sup>§</sup>significativamente diferente de TChoque30', <sup>Y</sup>significativamente diferente de TRes1, <sup>¶</sup>significativamente diferente de TRes2, <sup>o</sup>significativamente diferente de TRes3

Tabela 3 – Valores médios  $\pm$  desvios-padrão e medianas (máximo e mínimo) de conteúdo arterial de oxigênio ( $CaO_2$ ); conteúdo venoso misto de oxigênio ( $CvmO_2$ ); conteúdo capilar pulmonar de oxigênio ( $CcO_2$ ); oferta de oxigênio ( $DO_2$ ); consumo de oxigênio ( $VO_2$ ); taxa de extração de oxigênio ( $TeO_2$ ); fração de shunt pulmonar ( $Qs/Qt$ ); fração de espaço morto alveolar ( $Vd/Vt$ ); diferença alvéolo-arterial de oxigênio ( $P(A-a)O_2$ ); saturação venosa mista de oxigênio ( $SvmO_2$ ) em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.

PARÂMETRO	MOMENTO		
	T0	T <sub>Choque30</sub>	T <sub>Res3</sub>
<b>CaO<sub>2</sub> (mL/L)</b>	16,12 $\pm$ 1,65	10,53 $\pm$ 1,16 <sup>#</sup>	8,60 $\pm$ 1,43 <sup>#§</sup>
<b>CvmO<sub>2</sub> (mL/L)</b>	12,96 $\pm$ 1,8	6,07 $\pm$ 1,15 <sup>#</sup>	6,34 $\pm$ 0,87 <sup>§</sup>
<b>CcO<sub>2</sub> (mL/L)</b>	17,19 $\pm$ 1,73	11,73 $\pm$ 1,40 <sup>#</sup>	9,52 $\pm$ 1,50 <sup>#§</sup>
<b>DO<sub>2</sub> (L min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>)</b>	687,81 $\pm$ 241,98	200,12 $\pm$ 69,48 <sup>#</sup>	616,02 $\pm$ 252,11 <sup>§</sup>
<b>VO<sub>2</sub> (L min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>)</b>	132,52 $\pm$ 45,78	83,92 $\pm$ 32,28 <sup>#</sup>	157,92 $\pm$ 81,59 <sup>§</sup>
<b>TeO<sub>2</sub> (%)</b>	19,77 $\pm$ 4,30	42,39 $\pm$ 7,74 <sup>#</sup>	25,51 $\pm$ 8,09 <sup>§</sup>
<b>Qs/Qt (%)</b>	25,57 $\pm$ 2,92	21,38 $\pm$ 5,29	30,58 $\pm$ 6,71 <sup>§</sup>
<b>Vd/Vt (%)</b>	25,19 $\pm$ 5,00	35,54 $\pm$ 7,04 <sup>#</sup>	24,69 $\pm$ 4,26 <sup>§</sup>
<b>P(A-a)O<sub>2</sub> (mmHg)</b>	359,19 $\pm$ 60,80	400,30 $\pm$ 105,48	306,01 $\pm$ 54,22 <sup>§</sup>
<b>SvmO<sub>2</sub> (%)</b>	83,85 $\pm$ 4,74	68,85 $\pm$ 8,21 <sup>#</sup>	87,42 $\pm$ 3,15 <sup>§</sup>

<sup>#</sup>significativamente diferente de T0, <sup>§</sup>significativamente diferente de T<sub>Choque30</sub>,  
<sup>o</sup>significativamente diferente de T<sub>Res3</sub>

Tabela 4 – Valores médios  $\pm$  desvios-padrão e medianas (máximo e mínimo) de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e venoso misto ( $PaO_2$  e  $PvmO_2$ ); pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial e venoso misto ( $PaCO_2$  e  $PvmCO_2$ ); saturação de oxigênio no sangue arterial e venoso misto ( $SaO_2$  e  $SvmO_2$ ); potencial hidrogeniônico no sangue arterial e venoso misto ( $pHa$  e  $pHvm$ ); hemoglobina no sangue arterial e venoso misto ( $aHb$  e  $vmHb$ ); excesso de base no sangue arterial e venoso misto ( $aBE$  e  $vmBE$ ); bicarbonato arterial e venoso misto ( $aHCO_3^-$  e  $vmHCO_3^-$ ); concentração plasmática de potássio ( $K^+$ ), cloro ( $Cl^-$ ), cálcio iônico ( $Ca^{2+}$ ) lactato (LAC) e glicemia (G) no sangue arterial em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo.

Parâmetro	Momento					
	T0		T <sub>Choque30'</sub>		T <sub>Res3</sub>	
	Arterial	Venoso - Misto	Arterial	Venoso – Misto	Arterial	Venoso – Misto
<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	282,43 $\pm$ 86,31	52,43 $\pm$ 6,85	256,86 $\pm$ 105,85	39,86 $\pm$ 5,37 <sup>#</sup>	351,86 $\pm$ 54,1 <sup>§</sup>	56,29 $\pm$ 4,89 <sup>§</sup>
<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	46,47 $\pm$ 5,83	48,90 $\pm$ 5,83	45,47 $\pm$ 4,81	52,81 $\pm$ 7,82	44,80 $\pm$ 2,63	46,45 $\pm$ 3,97 <sup>§</sup>
<b>SO<sub>2</sub> (%)</b>	99,86 $\pm$ 0,38	83,86 $\pm$ 4,74	99,71 $\pm$ 0,30	68,86 $\pm$ 8,21 <sup>#</sup>	100,00 $\pm$ 0	87,43 $\pm$ 3,15 <sup>§</sup>
<b>pH</b>	7,43 $\pm$ 0,05	7,39 $\pm$ 0,04	7,43 $\pm$ 0,03	7,37 $\pm$ 0,03	7,43 $\pm$ 0,03	7,37 $\pm$ 0,05
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (g dL<sup>-1</sup>)</b>	30,46 $\pm$ 2,59	29,34 $\pm$ 2,70	30,60 $\pm$ 3,85	30,00 $\pm$ 3,25 <sup>#</sup>	29,50 $\pm$ 2,91	27,13 $\pm$ 3,58 <sup>§</sup>
<b>BE</b>	6,43 $\pm$ 2,88	4 (0 -8)	6,00 $\pm$ 2,94	5 (0 -9)	5,09 $\pm$ 3,05	1 (-5 - 7) <sup>§</sup>
<b>Hb (g dL<sup>-1</sup>)</b>	11,39 $\pm$ 1,3	10,69 $\pm$ 1,73	7,31 $\pm$ 1,08 <sup>#</sup>	6,37 $\pm$ 0,91 <sup>#</sup>	5,28 $\pm$ 0,73 <sup>#§</sup>	5,31 $\pm$ 0,75 <sup>§</sup>
<b>(Na<sup>+</sup>) (g dL<sup>-1</sup>)</b>	142,14 $\pm$ 1,07		142,57 $\pm$ 1,72		142,60 $\pm$ 1,57	
<b>(K<sup>+</sup>) (g dL<sup>-1</sup>)</b>	3,51 $\pm$ 0,22		3,79 $\pm$ 0,26		3,26 $\pm$ 0,40 <sup>§</sup>	
<b>(Cl<sup>-</sup>) (g dL<sup>-1</sup>)</b>	107,16 $\pm$ 3,66		104,26 $\pm$ 2,02 <sup>#</sup>		107,51 $\pm$ 2,53 <sup>§</sup>	
<b>(Ca<sup>2+</sup>) (g dL<sup>-1</sup>)</b>	1,07 $\pm$ 0,09		1,04 $\pm$ 0,08		1,08 $\pm$ 0,08 <sup>§</sup>	
<b>(LAC) (g dL<sup>-1</sup>)</b>	1,09 $\pm$ 0,33		1,33 $\pm$ 0,54 <sup>#</sup>		2,31 $\pm$ 0,64 <sup>§</sup>	
<b>(G) (g dL<sup>-1</sup>)</b>	91,48 $\pm$ 17,88		98,00 $\pm$ 24,21		74,70 $\pm$ 16,43 <sup>§</sup>	

#significativamente diferente de T0, \*significativamente diferente de T<sub>Choque</sub>, §significativamente diferente de T<sub>Choque30'</sub>, <sup>§</sup>significativamente diferente de T<sub>Res1</sub>, <sup>¶</sup>significativamente diferente de T<sub>Res2</sub>, <sup>°</sup>significativamente diferente de T<sub>Res3</sub>

Tabela 5 – Valores médios  $\pm$  desvios-padrão e medianas (máximo e mínimo) de hematócrito no sangue arterial (aHt) e sólidos totais arteriais (aSt) em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo,

Parâmetro	Momento									
	T0	TChoque	TChoque30'	TRes1	TRes2	TRes3	TTransf	Tdia1	Tdia3	Tdia7
Ht (%)	37,4 $\pm$ 3,6	26 $\pm$ 3,6 <sup>#</sup>	24,7 $\pm$ 2,8 <sup>**</sup>	22,4 $\pm$ 2 <sup>##</sup> \$	20,6 $\pm$ 1,6 <sup>##</sup> \$ <sup>Y</sup>	18,6 $\pm$ 2,2 <sup>##</sup> \$ <sup>Y</sup> <sup>€</sup>	21,7 $\pm$ 2,5 <sup>##</sup> \$ <sup>ω</sup>	35,8 $\pm$ 2 <sup>*\$Y</sup> <sup>ωδ</sup>	36,2 $\pm$ 4,6 <sup>*\$Y</sup> <sup>ωδ</sup>	37,2 $\pm$ 2,4 <sup>*\$Y</sup> <sup>ωδ</sup>
St (g dL <sup>-1</sup> )	6,8 $\pm$ 0,3	6 $\pm$ 0,4 <sup>#</sup>	5,6 $\pm$ 0,6 <sup>**</sup>	5 $\pm$ 0,4 <sup>##</sup> \$	4,5 $\pm$ 0,4 <sup>##</sup> \$ <sup>Y</sup>	4,1 $\pm$ 0,5 <sup>##</sup> \$ <sup>Y</sup> <sup>€</sup>	5,1 $\pm$ 0,5 <sup>**</sup>	6,6 $\pm$ 0,4 <sup>\$Y</sup> <sup>ωδ</sup>	7 $\pm$ 0,3 <sup>*\$Y</sup> <sup>ωδ</sup>	6,4 $\pm$ 0,5 <sup>\$Y</sup> <sup>ωδ</sup>

<sup>#</sup>significativamente diferente de T0, <sup>\*</sup>significativamente diferente de TChoque, <sup>§</sup>significativamente diferente de TChoque30', <sup>Y</sup>significativamente diferente de TRes1, <sup>€</sup>significativamente diferente de TRes2, <sup>ω</sup>significativamente diferente de TRes3, <sup>δ</sup>significativamente diferente de TTransf

Tabela 6 – Valores médios  $\pm$  desvios-padrão e medianas (máximo e mínimo) de gama glutamiltranspeptidase urinária (GGTu) e relação proteína/creatinina urinária (RPCu) em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo,

Parâmetro	Momento			
	T0	Tdia1	Tdia3	Tdia7
GGTu (ui L <sup>-1</sup> )	81,10 $\pm$ 54,76	59,26 $\pm$ 26,56	56,86 $\pm$ 22,17	45,10 $\pm$ 17,58
RPCu (mg dL <sup>-1</sup> )	0,10 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,03	0,12 $\pm$ 0,04	0,14 $\pm$ 0,08

Tabela 7 – Valor de corte da variação da pressão de pulso (VPP) para animais responsivos ou não à expansão volêmica, com suas respectivas sensibilidades e especificidades em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo,

VPP (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
3,16	94,74	11,11
6,41	73,68	88,89
10,5	42,11	88,89
13,42	42,11	88,89
18,75	36,84	100
27,42	5,26	100

Tabela 8 – Valor de corte do [índice de distensibilidade da veia cava caudal, para animais responsivos ou não a fluidoterapia, com suas respectivas sensibilidades e especificidades em um modelo de choque hemorrágico experimental em ovelhas anestesiadas com isoflurano, IDVCC: Índice de distensibilidade da veia cava caudal,

IDVCC (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
4,5	94,74	11,11
7,16	78,95	55,56
9,8	68,42	88,89
10,80	63,16	88,89
13	47,37	88,89
15,5	42,11	88,89
21	5,26	100

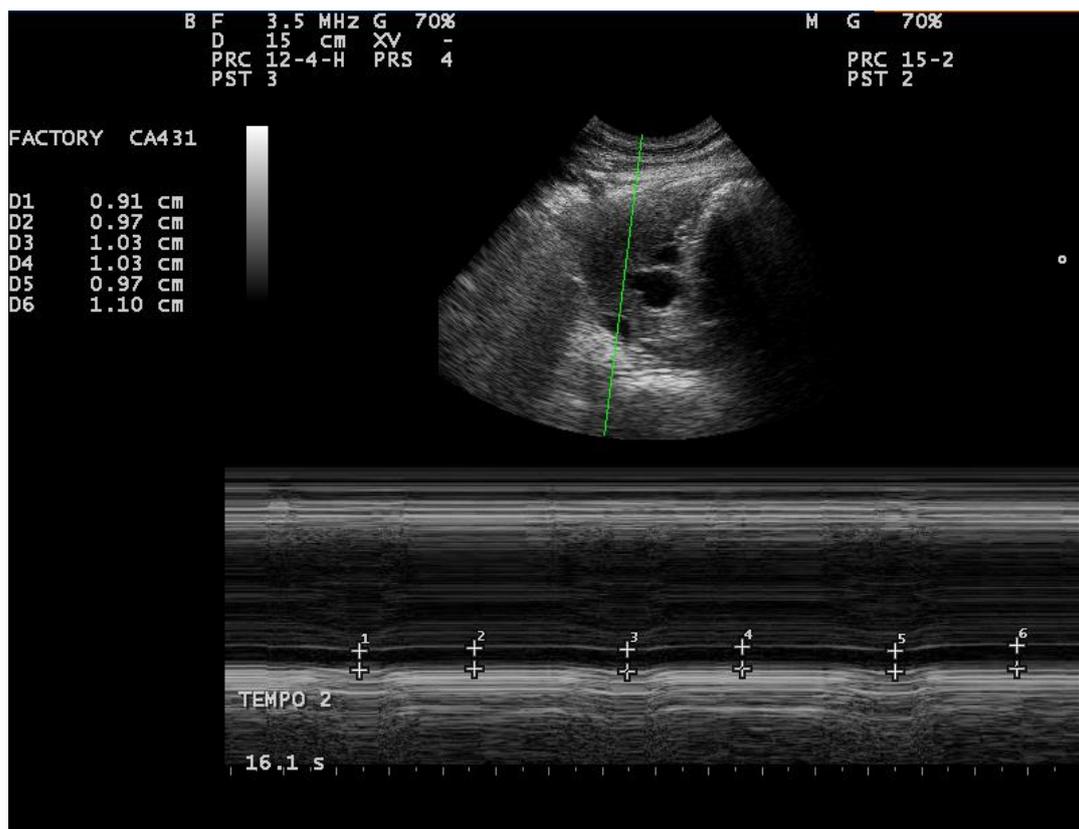


Figura 1. Imagem representativa da avaliação transversa em Modo M da veia cava caudal (VCC) de uma ovelha submetida a um modelo experimental de choque hemorrágico moderado e anestesiada com isoflurano. As cruzes posicionadas em paralelo representam os diâmetros máximo inspiratório e mínimo expiratório de três ciclos respiratórios mecânicos consecutivos.

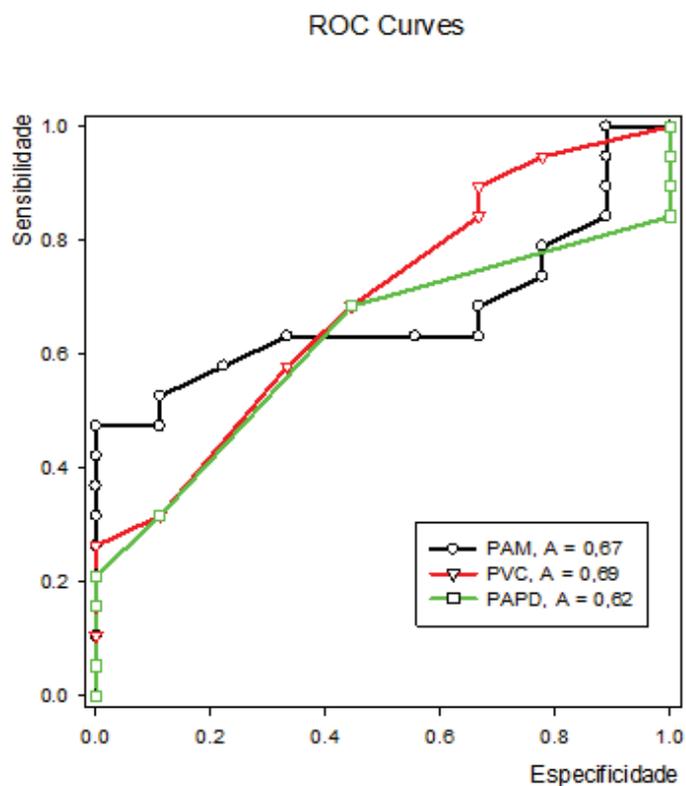


Figura 2 – Área sob a curva Receiver operating characteristic (ROC) dos índices estáticos de pré-carga pressão venosa central (PVC), pressão diastólica da artéria pulmonar ocluída (PAPD) e pressão arterial média (PAM) em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo,

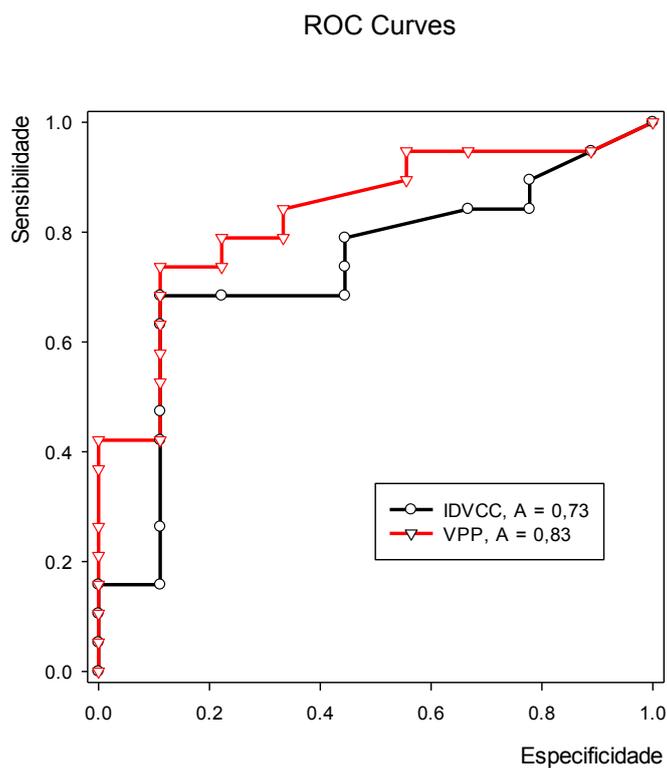


Figura 3, Área sob a curva Receiver operating characteristic (ROC) da variação da pressão de pulso (VPP) e do índice de distensibilidade da veia cava caudal (IDVCC) em ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas a choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo,

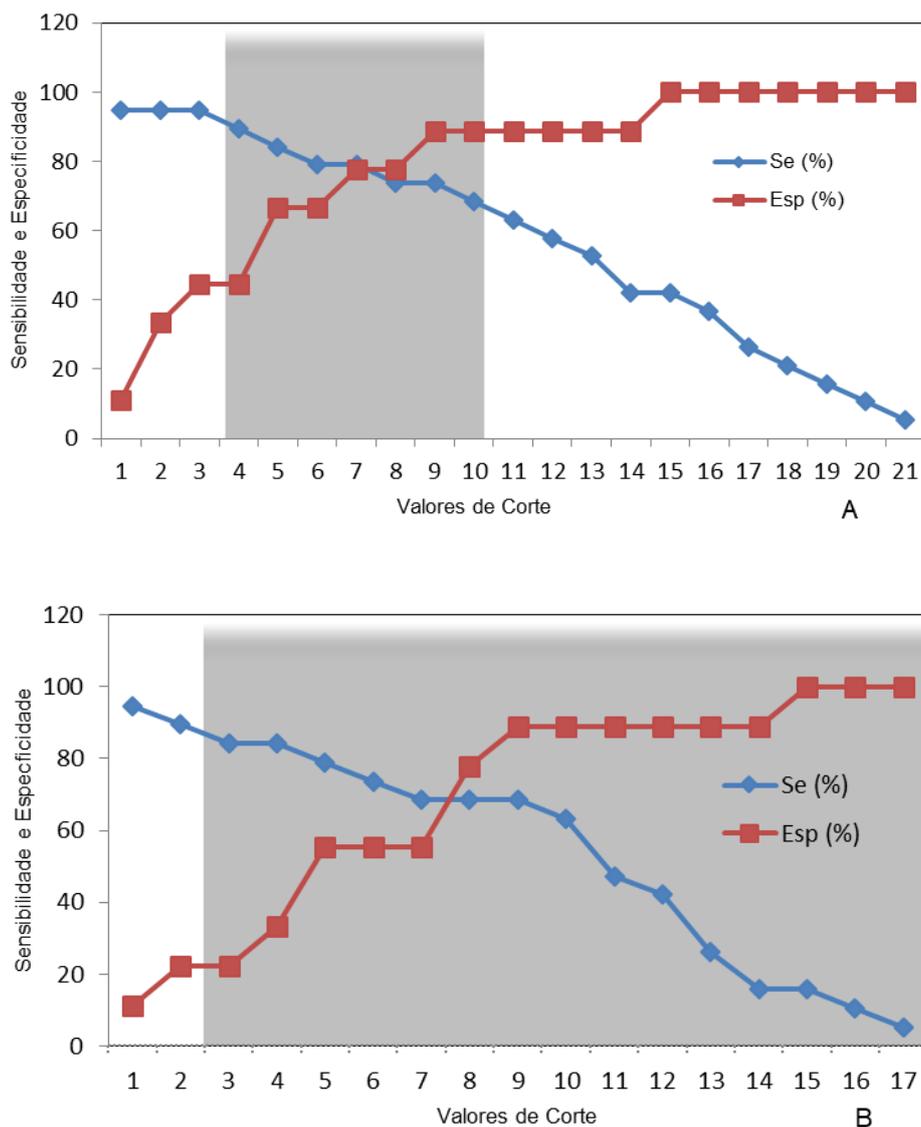


Figura 4 – Gráficos A e B mostrando a sensibilidade (curva azul) e a especificidade (curva vermelha) da variação da pressão de pulso (A) (VPP) e do índice de distensibilidade da veia cava caudal (B) (IDVCC) para prever incrementos, de no mínimo 10%, no índice cardíaco (IC) de ovelhas anestesiadas com isoflurano e submetidas à choque hemorrágico experimental que receberam expansão volêmica com Ringer com lactato e transfusão de sangue autólogo, A área com resultados inconclusivos, maior que 10% de tolerância diagnóstica, foi representada em ambos os gráficos por um retângulo cinza e demonstra o limite inferior e superior da zona cinzenta.

#### **4 CONCLUSÃO GERAL**

Os resultados deste trabalho indicam que, em ovelhas anestesiadas com isoflurano, sob ventilação mecânica e bloqueio neuromuscular com atracúrio, pode se esperar um aumento do VPP e do IDVCC em resposta a reduções maiores que 10% no IC,

Além disso, o retorno dos valores de VPP e IDVCC aos valores colhidos no momento basal, em paralelo à normalização do IC após a ressuscitação volêmica, indicam que ambos os índices dinâmicos de pré-carga avaliados podem ser considerados ferramentas válidas para identificar animais posicionados na porção ascendente da curva de Frank-Starling. Também podemos concluir com este estudo que os índices dinâmicos de pré-carga apresentaram capacidade superior aos índices estáticos de pré-carga (PAM, PVC e PAPD) em prever a necessidade de expansão volêmica, como observado em outros modelos animais.

## REFERÊNCIAS GERAIS

AU, S. M.; VIEILLARD-BARON, A. Bedside echocardiography in critically ill patients: A true hemodynamic monitoring tool. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 26, n. 5, p. 355–360, 2012.

AULER, J. O. et al. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 106, n. 4, p. 1201–1206, 2008.

BAIGORRI, F.; RUSSELL, J. A. Oxygen delivery in critical illness. **Critical Care Clinics**, v. 12, p. 971–994, 1996.

BAKER, T. W.; DAVIDSON, A. P. Pediatric abdominal ultrasonography. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 36, n. 3, p. 641–655, 2006.

BARBIER, C. et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 9, p. 1740–1746, 2004.

BECHARA, J. et al. The Tof-Guard Neuromuscular Transmission Monitor and Its Use in Horses. **Ciência Rural**, v. 29, n. 1, p. 57–62, 1999.

BEMDJELID, K.; ROMAND, J. A. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. **Intensive Care Medicine**, v.29, n. 3, p. 352-360, 2003.

BENES, J. et al. The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Care**, v. 18, n. 5, p. 1–11, 2014.

BENNETT, J. W. Regional body surface area of sheep. **The Journal of Agricultural Science**, v. 81, n. 3, p. 429–432, 1973.

BERKENSTADT, H. et al. Pulse pressure and stroke volume variations during severe

haemorrhage in ventilated dogs. **British Journal of Anaesthesia**, v. 94, n. 6, p. 721–726, 2005.

BRADLEY-STEVENSON C, V. H. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. **Current Paediatrics**, v. 14, p. 191–196, 2004.

BROCH, O. et al. Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 55, n. 6, p. 686–693, 2011.

BROCH, O. et al. Dynamic and Volumetric Variables Reliably Predict Fluid Responsiveness in a Porcine Model with Pleural Effusion. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, 2013.

BUCCI, M. et al. Respiratory variation in aortic blood peak velocity and caudal vena cava diameter can predict fluid responsiveness in anaesthetised and mechanically ventilated dogs. **Veterinary Journal**, v. 227, p. 30–35, 2017.

CANESSON, M. et al. Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse Pressure Variations for the Prediction of Fluid Responsiveness. **Anesthesiology**, v. 115, n. 2, p. 231–241, 2011.

CANNESSON, M. et al. Does the pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms? **Anesthesia and Analgesia**, v. 106, n. 4, p. 1189–1194, 2008.

CANNESSON, M. Arterial Pressure Variation and Goal-Directed Fluid Therapy. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 24, n. 3, p. 487–497, 2010.

CANNESSON, M. et al. Pulse pressure variation: Where are we today? **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 25, n. 1, p. 45–56, 2011.

CAVALIERE, F. et al. Sonographic assessment of abdominal vein dimensional and hemodynamic changes induced in human volunteers by a model of abdominal hypertension. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 2, p. 344–348, 2011.

CERÓN ARIAS, J. S.; MUÑOZ NAÑEZ, M. F. Should we stop using the determination of central venous pressure as a way to estimate cardiac preload? **Colombia médica (Cali, Colombia)**, v. 43, n. 2, p. 181–4, 2012.

COLLAN, R. Anesthetic and paraoperative management of sheep for total heart replacement. **Anesth Analg**, v. 49, n. 2, p. 336–343, 1970.

DE BACKER, D.; FAGNOUL, D. Intensive care ultrasound: VI. Fluid responsiveness and shock assessment. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 11, n. 1, p. 129–136, 2014.

DÍAZ, F. et al. Influence of tidal volume on pulse pressure variation and stroke volume variation during experimental intra-abdominal hypertension. **BMC Anesthesiology**, v. 15, n. 1, p. 1–10, 2015.

DILLON, J. et al. The treatment of hemorrhagic shock. **Surg Gynecol Obstet**, v. 122, p. 967–978, 1996.

DINIZ, M. S. et al. Effects of dexmedetomidine on pulse pressure variation changes induced by hemorrhage followed by volume replacement in isoflurane-anesthetized dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 24, n. 6, p. 681–692, 2014.

DIVINCENTI, L.; WESTCOTT, R.; LEE, C. Sheep (*Ovis aries*) as a model for cardiovascular surgery and management before, during, and after cardiopulmonary bypass. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS**, v. 53, n. 5, p. 439–48, 2014.

DUPERRET, S. et al. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 1, p. 163–171, 2007.

DUTTON, R. P. Current Concepts in Hemorrhagic Shock. **Anesthesiology Clinics**, v.

25, n. 1, p. 23–34, 2007.

EVANS, D. et al. Volume responsiveness in critically ill patients. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 33, n. 1, p. 3–7, 2014.

FANTONI, D. T. et al. Pulse pressure variation as a guide for volume expansion in dogs undergoing orthopedic surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 710–718, 2017.

FEISSEL, M. et al. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 9, p. 1834–1837, 2004.

FELICE, C. et al. Choque: diagnóstico e tratamento na emergência. **Revista da AMRIGS**, v. 55, n. 2, p. 179–196, 2011.

FLATO, U. A. P. et al. Intensive care bedside echocardiography: true or a distant dream? **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 21, n. 4, p. 437–445, 2009.

GARRY, F.; CHEW, D. J.; HOFFSIS, G. F. Urinary indices of renal function in sheep with induced aminoglycoside nephrotoxicosis. **Cienc. Rural**, v. 27, p. 1678–4596, 1990.

GUERIN, L.; MONNET, X.; TEOUL, J. L. Monitoring volume and fluid responsiveness: From static to dynamic indicators. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology**, v. 27, n. 2, p. 177–185, 2013.

GUI, J. et al. Is the collapsibility index of the inferior vena cava an accurate predictor for the early detection of intravascular volume change? **Shock: Injury, Inflammation and sepsis: Laboratory and Clinical Approaches**, v. 49, n. 1, p. 28–32, 2018.

GUNN, S. R.; PINSKY, A. R. Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Current opinion in critical care*, v. 7, n. 3, p. 212–217, 2001.

HASKINS, S. et al. Reference Cardiopulmonary Values in Normal Dogs. **Comparative Medicine**, v. 55, n. 2, p. 156–161, 2005.

HENNEMANN, C. R. A. et al. Atividade Da Gama Glutamil Transpeptidase Urinária, Dosagens Séricas De Uréia E Creatinina Como Meios Diagnósticos Auxiliares Na Nefrotoxicidade Induzida Por Aminoglicosídeo Em Cães. **Cienc. Rural**, v. 27, n. 2, p. 237–244, 1997.

HOFER, C. K.; CANNESSON, M. Monitoring fluid responsiveness. **Acta Anaesthesiologica Taiwanica**, v. 49, n. 2, p. 59–65, 2011.

JACQUES, D. et al. Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: An experimental study. **Critical Care**, v. 15, n. 1, p. R33, 2011.

JULIEN, F. et al. Plethysmographic Variability Index (PVI) accuracy in predicting fluid responsiveness in anesthetized children. **Paediatric Anaesthesia**, v. 23, p. 536–546, 2013.

KIM, H.; PINSKY, M. Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. **Crit Care Med**, v. 36, n. 10, p. 2858–2862, 2008.

KRAMER, A. et al. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. **Chest**, v. 126, n. 5, p. 1563–1568, 2004.

KRAUT, J. A.; MADIAS, N. E. Lactic Acidosis: Current Treatments and Future Directions. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 68, n. 3, p. 473–482, 2016.

KUMAR, A. 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**, v. 32, n. 3, p. 691–699, 2004.

LE MANACH, Y. et al. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac output during volume expansion in the perioperative period? **Anesthesiology**, v. 117, n. 6, p. 1165–1174, 2012.

LEROUX, A. A. et al. Animal models of mitral regurgitation induced by mitral valve chordae tendineae rupture. **J Heart Valve Dis.**, v. 21, n. 4, p. 416–423, 2012.

LOUPEC, T. et al. Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 2, p. 294–299, 2011.

MACHARE-DELGADO, E.; DECARO, M.; MARIK, P. E. Inferior vena cava variation compared to pulse contour analysis as predictors of fluid responsiveness: A prospective cohort study. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 26, n. 2, p. 116–124, 2011.

MAGDER, S. Fluid status and fluid responsiveness. **Current Opinion in Critical Care**, v. 16, n. 4, p. 289–296, 2010.

MARIK, P. E. et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 9, p. 2642–2647, 2009.

MARIK, P. E.; BARAM, M.; VAHID, B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? **Chest**, v. 134, n. 1, p. 172–178, 2008.

MARIK, P. E.; MONNET, X.; TEBOUL, J. L. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. **Annals of Intensive Care**, v. 1, n. 1, p. 2–9, 2011.

MAS, A.; SAURA, P.; BLANCH, J. D. Effect of acute moderate changes in PaCO<sub>2</sub> on global hemodynamics and gastric perfusion. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 2, p. 360–365, 2000.

MENDES, R. et al. Distensibility index of the inferior vena cava in experimental acute respiratory distress syndrome. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 237, p. 7–12, 2017.

METZ, C. E. Basic principles of ROC analysis. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 8, n. 4, p. 283–298, 1978.

MICHARD, F. Changes in Arterial Pressure during Mechanical Ventilation.

**Anesthesiology**, v. 103, n. 2, p. 419–428, 2005.

MICHARD, F.; TEBOUL, J.-L. Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients. **Chest**, v. 121, n. 6, p. 2000–2008, 2002.

MORETTI, R.; PIZZI, B. Inferior vena cava distensibility as a predictor of fluid responsiveness in patients with subarachnoid hemorrhage. **Neurocritical Care**, v. 13, n. 1, p. 3–9, 2010.

MULLER, L. et al. Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory failure: Need for a cautious use. **Critical Care**, v. 16, n. 5, 2012.

MUZI M, E. T. A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans. **Anesthesiology**, v. 82, n. 4, p. 919–925, 1995.

OSMAN, D. et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 1, p. 64–68, 2007.

PALAHNIUK, R. J.; SHNIDER, S. M. Maternal and Fetal Cardiovascular and Acid-Base changes during Halothase and Isoflurane Anesthesia in the Pregnante Ewe.

**Anesthesiology 1974; 41:462-472**, v. 41, p. 462–472, 1974.

PESTEL, G. J. et al. Assessing intravascular volume by difference in pulse pressure in pigs submitted to graded hemorrhage. **Shock**, v. 26, n. 4, p. 391–395, 2006.

PHILLIPS, C. R. et al. Resuscitation of haemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: Effects on oxygenation, extravascular lung water and haemodynamics. **Critical Care**, v. 13, n. 2, p. 1–8, 2009.

RENNER, J. et al. Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a

porcine model. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 2, p. 650–658, 2009.

RENNER, J. et al. Non-invasive prediction of fluid responsiveness in infants using pleth variability index. **Anaesthesia**, v. 66, n. 7, p. 582–589, 2011.

ROCHA, L. L. et al. Current concepts on hemodynamic support and therapy in septic shock. **Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)**, v. 65, n. 5, p. 395–402, 2015.

ROYER, P. et al. Influence of intra-abdominal pressure on the specificity of pulse pressure variations to predict fluid responsiveness. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 78, n. 5, p. 994–999, 2015.

ROYSE, C. F. et al. Core review: Physician-performed ultrasound: The time has come for routine use in acute care medicine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 115, n. 5, p. 1007–1028, 2012.

SANTRY, H. P.; ALAM, H. B. Fluid resuscitation: past, present, and the future. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 33, n. 3, p. 229–41, 2010.

SCULLY, C. G. et al. Effect of hemorrhage rate on early hemodynamic responses in conscious sheep. **Physiological Reports**, v. 4, n. 7, p. 1–15, 2016.

STEWART, I. B. et al. Intraocular Pressure Is a Poor Predictor of Hydration Status following Intermittent Exercise in the Heat. **Frontiers in Physiology**, v. 8, n. February, p. 1–8, 2017.

SWAN, H. et al. Characterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. **The New England Journal of Medicine**, v. 283, n. 9, p. 447–451, 1992.

TODD, S. R. et al. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. **Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care**, v. 62, n. 3, p. 636–639, 2007.

TUTUNARU, A. et al. Use of cis-atracurium to maintain moderate neuromuscular blockade in experimental pigs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 910–914, 2017.

VALLET, B. et al. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. **Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation**, v. 32, n. 10, p. e151–e158, 2013.

VESAL, N.; KARIMI, A. Evaluation of central venous pressure in ruminants. **Veterinarski Arhiv**, v. 76, n. 1, p. 85–92, 2006.

VIEILLARD-BARON, A. et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 9, p. 1734–1739, 2004.

VISTISEN, S. T.; STRUIJK, J. J.; LARSSON, A. Automated pre-ejection period variation indexed to tidal volume predicts fluid responsiveness after cardiac surgery. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 53, n. 4, p. 534–542, 2009.

VOS, J. J. et al. Noninvasive pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness at multiple thresholds: a prospective observational study. **Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie**, v. 62, n. 11, p. 1153–1160, 2015.

YOU DEN, W. J. Index for rating diagnostic tests. **Cancer**, v. 3, n. 1, p. 32–35, 1950.

ZHANG, J.; CRITCHLEY, L. A. Inferior Vena Cava Ultrasonography before General Anesthesia Can Predict Hypotension after Induction. **Anesthesiology**, v. 124, n. 3, p. 580–589, 2016.

ZHOU, F. et al. Effects of Fluid Resuscitation With 0.9% Saline Versus a Balanced Electrolyte Solution on Acute Kidney Injury in a Rat Model of Sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 4, p. e270–e278, 2014.

YANG, X.; DU, B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients ? A systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 18, n.6, p. 1–13, 2014.