

EUTÁLIO LUIZ MARIANI PIMENTA

Determinação da variação da pressão de pulso em equinos anestesiados com isofluorano e mecanicamente ventilados submetidos à reposição volêmica

São Paulo

2016

EUTÁLIO LUIZ MARIANI PIMENTA

Determinação da variação da pressão de pulso em equinos anestesiados com isoflurano e mecanicamente ventilados submetidos à reposição volêmica

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de Concentração:

Cínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

São Paulo

2016

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.3288 FMVZ	<p>Pimenta, Eutálio Luiz Mariani Determinação da variação da pressão de pulso em equinos anestesiados com isoflurano e mecanicamente ventilados submetidos à reposição volêmica / Eutálio Luiz Mariani Pimenta. -- 2016. 82 f. il.</p> <p>Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2016.</p> <p>Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária. Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária. Orientador: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni</p> <p>1. Equino. 2. Hidratação. 3. Pressão sanguínea. 4. Hemodinâmica. 5. Ventilação mecânica. 6. Isoflurano. I. Título.</p>
----------------	---



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

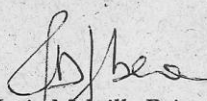
Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Determinação da variação de pressão de pulso em equinos anestesiados com isoflurano e mecanicamente ventilados submetidos à reposição volêmica", protocolado sob o nº 2577/2012, utilizando 6 (seis) cavalos, sob a responsabilidade do(a) Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 14/3/2012.

We certify that the Research "Determination of pulse pressure variation in mechanical ventilated horses anesthetized with isoflurane submitted to fluid challenge", protocol number 2577/2012, utilizing 6 (six) horses, under the responsibility Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 3/14/2012.

São Paulo, 15 de março de 2012.


Alice Maria Melville Paiva Della Libera
Vice-Presidente

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, nº87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP – Brasil
05508-270

fone: + 55 11 3091-7671/7676
Fax: +55 11 3032-2224
E-mail: fmvz@usp.br
<http://www.fmvz.usp.br>

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: PIMENTA, Eutálio Luiz Mariani

Título: Determinação da variação da pressão de pulso em equinos anestesiados com isoflurano e mecanicamente ventilados submetidos à reposição volêmica

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Para minha MÃE e meu PAI...

Meus eternos Mestres e Tutores!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, a minha família, LUD, Rapha, Marília Denise (Mãe) pelo apoio incondicional em todos os momentos não somente durante este trabalho, mas por toda a vida.

Também devo agradecer minha madrinha (Myriam) por todos os conselhos, dicas e palavras de incentivo pertinentes a pesquisa e meio acadêmico.

Gostaria de expressar minha gratidão a minha orientadora Profa Denise Tabacchi Fantoni por todos os ensinamentos e exemplo de dedicação e amor a rotina e a pesquisa. Obrigado por se mostrar amiga nas horas em que mais precisava... em obstáculos que passam na nossa vida, mas ensinando que a vida vai além do trabalho, que saúde e sanidade são fundamentais em qualquer etapa!

Devo mencionar também todo o apoio do pessoal da Anestesiologia Veterinária da USP, em especial para a Profa. Aline Magalhães Ambrósio pela ajuda na fase experimental e nos conselhos; e a Profa. Sílvia Cortopassi pelo carisma no dia a dia e conselhos acadêmicos.

Agradeço a todos os colegas de pós-graduação que ajudaram de forma direta ou indireta na execução deste estudo, em especial ao Puppy, Thais Rosseto, Takaoka, Keila e Cynthia. Um trabalho bem elaborado não parte apenas de uma cabeça, mas sim de uma equipe que trabalhe em sintonia!

Aos Residentes e Professores da Cirurgia de Grandes da USP, em especial ao Prof. Luis Claudio, André Zoppa, e Romero pelo apoio e convivência durante todos estes anos.

Agradeço ao Médico Veterinário Júlio Spagnollo, amigo para várias horas, que também se prontificou e ajudou na fase experimental.

À todos os funcionários do hospital veterinário, em especial ao Tio, Marquinos e Cícero sempre com prontidão em nos ajudar sempre que pedíamos e pelas conversas sempre produtivas.

Devo mencionar a ajuda no desenrolar da fase experimental da Denisinha Otsuki, que foi quase como uma co-orientadora nas respostas às indagações e avaliação parcial dos dados.

Agradeço também a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia por me permitir a obtenção do título de Doutorado e a FAPESP pelo suporte financeiro deste estudo. Salientando a ajuda e carinho da Livia e Ney, que sempre que precisei estavam dispostos a ajudar, mesmo com adversidades.

Não posso esquecer do apoio dos colegas de trabalho da Universidade Federal de Minas Gerais pelo suporte quando precisei ir a São Paulo. Em especial a Suzane Beier pela amizade, ajuda e por impulsionar o ambiente de trabalho.

E finalmente, aos animais batizados de Gucci, Dior, Candice, Jane, Gisele, Naomi, Cindy e Kate. Não há palavras o suficiente para agradecer pela participação no meu trabalho, mas também pelos inúmeros momentos passamos juntos! Com certeza, os dias se tornaram melhores com vocês!

“They don’t care how much you know...

... until they know how much you care!”

Autor desconhecido

RESUMO

PIMENTA, E. L. M. **Determinação da variação da pressão de pulso em equinos anestesiados com isoflurano e mecanicamente ventilados submetidos à reposição volêmica.** [Pulse pressure variation in mechanical ventilated isoflurane anesthetized horses submitted to fluid challenge]. 2016. 82 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Objetivo: Determinar a relação entre a ΔPP e a responsividade à expansão volêmica em equinos anestesiados com isoflurano e mecanicamente ventilados.

Método: Em estudo prospectivo, oito cavalos Árabes saudáveis ($366,5 \pm 22,7\text{kg}$) foram anestesiados. Todos os animais foram aleatoriamente alocados em dois grupos: (I) restrição hídrica de 14h; (II) restrição hídrica de 14h mais pneumoperitônio de 12mmHg. Anestesia foi induzida com detomidina, diazepam e cetamina e mantida com isoflurano a 1,6% (I) e 1,3 % (II) em todos os animais mecanicamente ventilados (VTexp 14mL/kg) e posicionados em decúbito dorsal. I - Após 30 minutos da indução anestésica foi coletado os parâmetros basais (TBasal) e os animais submetidos a desafio volêmico (DV) com Ringer com Lactato de sódio (15 mL/kg, 15 min) (T1). Animais responsivos (DC > 15%) receberam até dois DV adicionais (T2 e T3, respectivamente). Caso considerado não responsivo, foi administrada dobutamina titulada para PAM 65-75 mmHg por 15 minutos (T4) e após foi realizado novo DV (T5). II – Ídem acima, porém após TBasal foi instituído pneumoperitônio (12mmHg) por 15 minutos (PNP) e os desafios realizados com pneumoperitônio. Após (T5), foi descontinuada a hiperdistensão abdominal e coletado os valores (T6). **Resultados:** Fasel: Não houve aumento significativo no IC em T1 e T4. Porém, houve aumento de 16,5% após novo DV (T5). Não houve aumento significativo na PAM em T1. Porém houve aumento em T4, sem aumento adicional após novo DV (T5). Os valores de ΔPP e ΔPS reduziram em T4, T5 e em T1, T4 e T5, respectivamente, em relação ao valor basal. Porém não houve diferença estatística quando comparados animais responsivos dos não responsivos. Houve aumento de 293% da PVC em T1, mantendo se acima do valor basal por todos os demais momentos. A AUC obtida através da curva ROC foi de 0,83, 0,83 e 0,40 para ΔPP , PAM e PVC, respectivamente para T1 e T2; e 0,55, 0,69 e 0,65 incluindo T5. Fasell: Não houve alteração significativa no IC e ΔPP em todos os

tempos observados. Houve aumento significativo na PAM em relação a T_{basal} após DV sob pneumoperitônio (T1). Aumento adicional foi observado após novo desafio volêmico (T5). Os valores de Δ PS reduziram somente após descontinuado pneumoperitônio (T6). Porém não houve diferença estatística quando comparados animais responsivos dos não responsivos. Houve aumento de 363% da PVC após pneumoperitônio (PNP), com aumento adicional de 189% após DV em T1, mantendo se acima do valor basal por todos os demais momentos. Novo aumento foi observado em T5, retornando para valores similares a PNP em T6. A AUC obtida através da curva ROC foi de 0,64, 0,50 e 0,29 para Δ PP, PAM e PVC, respectivamente para T1 e T2; e 0,71, 0,64 e 0,61 incluindo T5. **Conclusão:** Utilizando a metodologia empregada, o Δ PP não mostrou ser índice preditivo de responsividade volêmica em equinos anestesiados com isoflurano e mecanicamente ventilados, ocorrendo piora quando empregado pneumoperitônio de 12 mmHg. O emprego da dobutamina também reduziu a sensibilidade/especificidade deste índice. Portanto, acredita-se que o uso desta ferramenta seja limitado na espécie equina.

Palavras-chave: Equino. Hidratação. Pressão sanguínea. Hemodinâmica. Ventilação mecânica. Isoflurano.

ABSTRACT

PIMENTA, E. L. M. **Pulse pressure variation in mechanical ventilated isoflurane anesthetized horses submitted to fluid challenge.** [Determinação da variação da pressão de pulso em equinos anestesiados com isofluorano e mecanicamente ventilados submetidos à reposição volêmica]. 2016. 82 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Objective: To determine the relationship between ΔPP and fluid responsiveness in mechanically ventilated isoflurane anesthetized horses. **Method:** In a prospective study, 8 adult healthy Arabian horses ($366.5 \pm 22.7\text{kg}$) were anesthetized. All animals were randomly submitted in two groups: (I) 14h of water restriction; (II) 14 h of water restriction associated with 12mmHg of pneumoperitoneum. Anesthesia was induced with detomidine, diazepam and ketamine and maintained with 1.6% (I) or 1.3% (II) end-tidal concentration of isoflurane and all animals were placed dorsal recubency and mechanically ventilated (VTexp 14mL / kg). I - Baseline parameters was collected (TBasal) after 30 minutes of anesthetic induction and animals subjected to blood fluid challenge (VE) with lactate Ringer solution (15 mL / kg, 15 min) (T1). Responsive animals ($DC > 15\%$) received up to two additional VE (T2 and T3, respectively). Dobutamine was given titrated to achieve PAM 65-75 mmHg for 15 minutes (T4) if animals were considered unresponsive. After was submitted to a new VE (T5). II - As described above, with difference after TBasal was established pneumoperitoneum (12 mmHg) for 15 minutes (PNP) and the challenges were realized in animals with pneumoperitoneum. After (T5) abdominal distension was discontinued and collected all values (T6). **Results:** Phase I: There was no significant increase in CI at T1 and T4. However an increase of 16.5% after new VE (T5). There was no significant increase in MAP at T1. But there was an increase at T4 with no further increase after new VE (T5). ΔPP and ΔPS values decreased compared to TBasal at T4, T5 and T1, T4 and T5, respectively. But there was no statistical difference when compared responsive with unresponsive animals. There was an 293% increase of PVC at T1, keeping above the baseline for all other times. The AUC obtained from ROC curve was 0.83, 0.83 and 0.40 for ΔPP , PVC and CVP respectively for T1 and T2; and 0.55, 0.69 and 0.65 including T5. Phase II: No significant change in CI and ΔPP in all observed times. Significant increase in MAP

compared with T_{basal} after DV under pneumoperitoneum (T₁) was observed. With additional increase after new VE (T₅). Δ PS values reduced only after discontinued pneumoperitoneum (T₆). However there was no statistical difference when compared responsive with unresponsive animals. There was an 363% increase of PVC after pneumoperitoneum (PNP), with an additional increase of 189% after DV at T₁, keeping above the baseline for all other times. Further increase was observed in T₅, returning to values similar to PNP at T₆. The AUC obtained from the ROC curve was 0.64, 0.50 and 0.29 for Δ PP, PVC and Δ PS respectively for T₁ and T₂; and 0.71, 0.64 and 0.61 including T₅. **Conclusion:** With the methodology employed, the Δ PP not shown to be a predictor of responsiveness volume in horses anesthetized with isoflurane and mechanically ventilated, occurring worsening when used pneumoperitoneum 12 mmHg. The use of dobutamine also reduced the sensitivity / specificity of this index. Therefore the use of this tool appears limited in horses.

Keywords: Horse. Fluid therapy. Blood pressure. Hemodynamics. Artificial respiration. Isoflurane.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - À esquerda: Representação esquemática da relação de Frank-Starling entre a pré-carga ventricular e o volume sistólico. A) Condição de pré-carga dependência e B) Condição de pré-carga independência. À direita: Relação de Frank-Starling: A função ventricular é um importante determinante da relação entre o volume sistólico e a pré-carga24
- Figura 2 - A) Fórmula utilizada para o cálculo da variação da pressão de pulso ΔPP e B) Descrição analítica das alterações respiratórias na pressão arterial durante a ventilação mecânica. A pressão de pulso é máxima (PPMax) durante a inspiração e mínima (PPMin) poucos batimentos cardíacos depois, ou seja, durante o período expiratório. Paw: pressão das vias aéreas. Pa: Pressão arterial.....30
- Figura 3 - Organograma dos momentos avaliados durante a Fase I.....46
- Figura 4 - Organograma dos momentos avaliados durante a Fase II.....46
- Figura 5 - Valores de pressão arterial média (PAM); índice cardíaco (IC) e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em quatro cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução de hidroxietilamido 6% (130/0,4). Valores apresentados como média \pm DP48
- Figura 6 - Valores individuais de variação da pressão de pulso manual obtidos em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio. Valores apresentados como média \pm DP51
- Figura 7 - Variação da curva da pressão arterial invasiva (PAI) em ciclos respiratórios consecutivos observados em um cavalo anestesiado com isoflurano e mecanicamente ventilado77

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Valores de frequência cardíaca (FC); índice cardíaco (IC); índice sistólico (IS); pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD, respectivamente); índice de resistência vascular sistêmica (IRVS); variação da pressão de pulso manual ($\Delta pp_{\text{manual}}$); variação da pressão sistólica manual ($\Delta ps_{\text{manual}}$) e pressão venosa central (PVC) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio.50
- Tabela 2 - Valores de variação da pressão de pulso (Δpp); pressão venosa central (PVC); pressão arterial média (PAM) e aumento do débito cardíaco (DC) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio.....52
- Tabela 3 - Variáveis hemodinâmicas e marcadores hemodinâmicos em cavalos anestesiados com isoflurano fluido responsivos e não responsivos sem titulada a dobutamina (A) ou incluso a dobutamina (B).55
- Tabela 4 - Valores de frequência respiratória (f); volume corrente expiratório (V_{texp}); pressão de platô (P_{plato}) e índice de complacência estática (IC_{stat}) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio.....56
- Tabela 5 - Valores de potencial hidrogeniônico arterial e venoso misto (pH_a e pH_{∇}); pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2); pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto ($P_{\nabla}O_2$); pressão parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$); pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso misto ($P_{\nabla}CO_2$), bicarbonato arterial e venoso misto (HCO_3^- a e $HCO_3^- \nabla$), déficit de bases no líquido extracelular arterial e venoso misto ($BE_{\text{ecf a}}$ e $BE_{\text{ecf } \nabla}$) e saturação arterial e venosa mista de oxigênio (SaO_2 e $S_{\nabla}O_2$) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio.58
- Tabela 6 - Valores de hemoglobina arterial (Hb); conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2); índice de transporte de oxigênio (IDO₂) e taxa de extração de oxigênio (TEO₂) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio.....59
- Tabela 7 - Valores de frequência cardíaca (FC); índice cardíaco (IC); índice sistólico (IS); pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD, respectivamente); índice de resistência vascular sistêmica (IRVS); variação da pressão de pulso manual ($\Delta pp_{\text{manual}}$); variação da pressão sistólica manual ($\Delta ps_{\text{manual}}$) e

	pressão venosa central (PVC) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos submetidos a pneumoperitônio 12mmHg.	61
Tabela 8 -	Valores de variação da pressão de pulso (Δpp); pressão venosa central (PVC); pressão arterial média (PAM) e aumento do débito cardíaco (DC) em oito cavalos anestesiados com isoflurano com pneumoperitônio durante desafios volêmicos.	64
Tabela 9 -	Variáveis hemodinâmicas e marcadores hemodinâmicos em cavalos anestesiados com isoflurano fluido responsivos e não responsivos sem titulada a dobutamina (A) ou incluso a dobutamina (B).	66
Tabela 10 -	Valores de frequência respiratória (f); volume corrente expiratório (V_{texp}); pressão de platô (Pplato) e índice de complacência estática (ICstat) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos submetidos a pneumoperitônio 12mmHg.	68
Tabela 11 -	Valores de potencial hidrogeniônico arterial e venoso misto (pHa e pH ∇); pressão parcial de oxigênio arterial (PaO ₂); pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto (P ∇ O ₂); pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO ₂); pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso misto (P ∇ CO ₂), bicarbonato arterial e venoso misto (HCO ₃ ^{- a} e HCO ₃ ^{- ∇}), déficit de bases no líquido extracelular arterial e venoso misto (BE _{ecf a} e BE _{ecf ∇}) e saturação arterial e venosa mista de oxigênio (SaO ₂ e S ∇ O ₂) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos submetidos a pneumoperitônio 12mmHg.	69
Tabela 12 -	Valores de hemoglobina arterial (Hb); conteúdo arterial de oxigênio (CaO ₂); índice de transporte de oxigênio (IDO ₂) e taxa de extração de oxigênio (TEO ₂) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos submetidos a pneumoperitônio 12mmHg.	71

LISTA DE ABREVIATURAS

Δpp : variação da pressão de pulso

$\Delta pp_{\text{manual}}$: variação da pressão de pulso manual

$\Delta ps_{\text{manual}}$: variação da pressão sistólica manual

ALI: lesão pulmonar aguda

$BE_{\text{ecf}} \nabla$: déficit de bases no líquido extracelular do sangue venoso misto

$BE_{\text{ecf}} a$: déficit de bases no líquido extracelular do sangue arterial

CAM: concentração alveolar mínima

CaO_2 : conteúdo arterial de oxigênio

CvO_2 : conteúdo de oxigênio do sangue venoso misto

CEUA: Comissão de ética no uso de animais

DC: débito cardíaco

$ETCO_2$: concentração final expiratória de dióxido de carbono

f : frequência respiratória

FC: frequência cardíaca

GEDVI: índice de volume global diastólico final

Hb: hemoglobina

$HCO_3^- a$: bicarbonato no sangue arterial

$HCO_3^- \nabla$: bicarbonato no sangue venoso misto

IC: índice cardíaco

ICstat: índice de complacência estática

IDO_2 : índice de transporte de oxigênio

IRVS: índice de resistência vascular sistêmica

IS: índice sistólico

Iso_{exp} : concentração de isoflurano expirada

IV: intravenoso

IVS: índice de volume sistólico

LVEDa: área diastólica final do ventrículo esquerdo

PvO_2 : pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto

$PvCO_2$: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso misto

Paw: pressão das vias aéreas
PAD: pressão arterial diastólica
PAM: pressão arterial média
PaO₂: pressão parcial de oxigênio arterial
PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono arterial
PAS: pressão arterial sistólica
PEEP: pressão positiva no fim da expiração
pHa: potencial hidrogeniônico arterial
pHV: potencial hidrogeniônico venoso misto
PMAP: pressão média da artéria pulmonar
POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar
PP_{máx}: pressão de pulso máxima
PP_{mín}: pressão de pulso mínima
Pplato: pressão de platô das vias aéreas
Ppico: pressão de pico das vias aéreas
PVC: pressão venosa central
ROC: *receiver operating characteristic*
RVEDV: volume diastólico final do ventrículo direito
SVO₂: saturação venosa mista de oxigênio
SaO₂: saturação arterial de oxigênio
SC: subcutâneo
TBasal: momento basal
TEO₂: taxa de extração tecidual de oxigênio
UTI: unidade de tratamento intensivo
USP: Universidade de São Paulo
VCV: ventilação mecânica controlada por volume
VD: ventrículo direito
VE: ventrículo esquerdo
VPS: variação da pressão sistólica
VS: volume sistólico
Vt: volume corrente

$V_{t_{exp}}$: volume corrente expiratório

VVS: variação de volume sistólico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	20
2	REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1	Responsividade à fluidoterapia.....	23
2.2	Índices Estáticos x Índices dinâmicos.....	24
2.3	Delta PP e a interação coração-pulmão	25
2.4	Utilização clínica: Avaliação do status volêmico e da pré-carga cardíaca.....	30
2.5	Resposta hemodinâmica frente à expansão volêmica	32
2.6	Limitações do emprego da ΔPP	33
3	OBJETIVOS	35
4	MATERIAIS E MÉTODOS	36
4.1	Animais	36
4.2	Preparação dos animais.....	36
4.3	Avaliação cardiorrespiratória:	39
4.3.1	Frequência cardíaca (FC)	39
4.3.2	Débito cardíaco (DC)	39
4.3.3	Índice cardíaco (IC)	40
4.3.4	Índice de Volume sistólico (IVS)	40
4.3.5	Pressão venosa central (PVC)	40
4.3.6	Pressão média da artéria pulmonar (PMAP)	40
4.3.7	Pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM)	40
4.3.8	Índice de Resistência vascular sistêmica (IRVS)	41
4.3.11	Conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂)	41
4.3.12	Índice de transporte de oxigênio (IDO₂)	41
4.3.14	Hemogasometria arterial e venosa mista	42
4.3.16	Temperatura corpórea	42
4.3.17	Frequência respiratória (f)	43
4.3.18	Volume corrente expiratório (Vt_{exp})	43
4.3.19	Pressão de <i>platô</i> (Pplatô)	43
4.3.20	Índice de complacência estática (Cstat)	43
4.4	Protocolo experimental.....	43
4.4.1	Fluidoterapia.....	44
4.4.2	Momentos avaliados.....	44
4.5	Análise Estatística	47

5	RESULTADOS.....	48
5.1	Estudo Piloto	48
5.2	Fase I – Jejum hídrico durante as 14 horas antecedentes a execução do estudo.	49
5.3	Fase II – Jejum hídrico durante as 14 horas antecedentes a execução do estudo associado a pneumoperitônio.	60
6	DISCUSSÃO	72
7	CONCLUSÃO	78
	REFERÊNCIAS.....	79

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A responsividade a fluidoterapia é um parâmetro de extrema importância visto que está diretamente relacionada ao principal efeito desejado com o emprego da administração de fluidos, ou seja, à expansão volêmica e, conseqüentemente, ao aumento do débito cardíaco. A monitoração de parâmetros acessíveis em tempo real que possibilitem a instituição de fluidoterapia de forma confiável através da determinação da taxa de reposição volêmica adequada a cada paciente veterinário individualmente em situações de hipovolemia é de suma importância uma vez que a perfusão tecidual e a oxigenação dos tecidos dependem do *status* volêmico do paciente e excesso de fluido podem aumentar morbidade pós-operatória.

Quando a decisão de expandir a volemia é baseada na avaliação clínica ou na mensuração de índices estáticos de pré-carga, um número significativo de pacientes não responde adequadamente a fluidoterapia com melhora na função hemodinâmica (MICHARD; TEBOUL, 2000; AULER et al., 2008a; MARIK et al., 2009). Torna-se, então, necessária a identificação, de forma rápida e precisa, dos indivíduos que se beneficiariam da fluidoterapia, resultando em aumento do débito cardíaco (DC), uma vez que pacientes não responsivos apresentam maior chance de desenvolver outras complicações como edema pulmonar, disóxia (MICHARD; TEBOUL, 2000; AULER et al., 2008) e ileus (DOHERTY, 2009) além de necessitarem intervenção precoce de outra terapia de suporte hemodinâmico. Segundo estudo de Boscan e Steffey (2007) cavalos submetidos a cirurgia de abdômen agudo e mantidos com fluidoterapia de suporte apresentaram, ao final do procedimento anestésico, valores de pressão coloidosmótica inferiores aos valores acreditados por prevenir edema. A associação entre baixos valores de pressão oncótica associado a repetidos desafios volêmicos pouco criteriosos podem aumentar o risco de edema transoperatório. Apesar disso, a avaliação clínica, juntamente com os índices estáticos de pré-carga, ainda são amplamente utilizados como guia para a decisão de administração de fluidos (AULER et al., 2008a).

Portanto, existe a necessidade de indicadores que possam predizer de forma efetiva a responsividade à expansão volêmica para selecionar os pacientes que se

beneficiariam da administração de fluidos e evitar a administração ineficaz, ou até prejudicial da fluidoterapia em pacientes não responsivos, nos quais o suporte de inotrópicos e vasopressores deve ser preferencialmente usado (MICHARD; TEBOUL, 2000; MARIK et al., 2009). Uma vez que o objetivo da expansão volêmica é aumentar o volume sistólico (VS) e o DC, devemos assumir que o paciente se encontra na porção ascendente da curva de Frank-Starling, maximizando assim a eficiência do aumento do DC e oferta de oxigênio aos tecidos (MARIK et al., 2009).

A relação entre a pré-carga e o volume sistólico, descrita pelo mecanismo de Frank-Starling, é curvilínea (MICHARD et al., 2000). Portanto, um aumento na pré-carga somente induzirá aumento significativo no VS se ambos ventrículos estiverem funcionando na porção ascendente desta relação (MICHARD et al., 2000; MARIK et al., 2009). Porém, se um ou ambos ventrículos estiverem operando na porção achatada, um aumento de mesma magnitude na pré-carga não se traduzirá em aumento do VS (MICHARD et al., 2000). Isso pode ser explicado pelo fato de que a curvatura da relação de Frank-Starling depende da função sistólica (AULER et al., 2008b), uma vez que a relação entre a pré-carga e o VS é dependente da contratilidade (LOPES; AULER; MICHARD, 2006; CAVALLARO; SANDRONI; ANTONELLI, 2008).

A ventilação mecânica induz variações cíclicas na pré-carga cardíaca que são refletidas em alterações cíclicas no fluxo aórtico e na pressão de pulso arterial (MICHARD et al., 1999; MICHARD; TEBOUL, 2000; BENDJELID; SUTER; ROMAND, 2004; AULER et al., 2008a; MARIK et al., 2009). Neste contexto a variação da pressão de pulso (ΔPP) tem se mostrado eficaz em diferenciar pacientes responsivos ou não a expansão volêmica (MICHARD et al., 2000; MICHARD; TEBOUL, 2002; KRAMER et al., 2004; BERKENSTADT et al., 2005; MICHARD, 2005; WESTPHAL et al., 2007; AULER, et al., 2008a; AULER et al., 2008b; MARIK et al., 2009), trazendo informações sobre a posição do paciente na curva de Frank-Starling (MICHARD, 2005; LOPES; AULER; MICHARD, 2006).

Na medicina veterinária não existem estudos correlacionando a resposta à expansão volêmica com a variação da pressão de pulso em equinos. Embora exista um estudo recente comparando ΔPP com VPS em equinos (FIELDING; STOLBA, 2012), o valor limite de que diferencia os pacientes responsivos dos não responsivos

à fluidoterapia, nesta espécie, também não foi determinado. Diante do exposto, e devido a grande aplicabilidade desta ferramenta na mensuração da responsividade à fluidoterapia na terapia intensiva e período peri-operatório dos equinos na medicina veterinária, justifica-se o presente projeto de pesquisa.

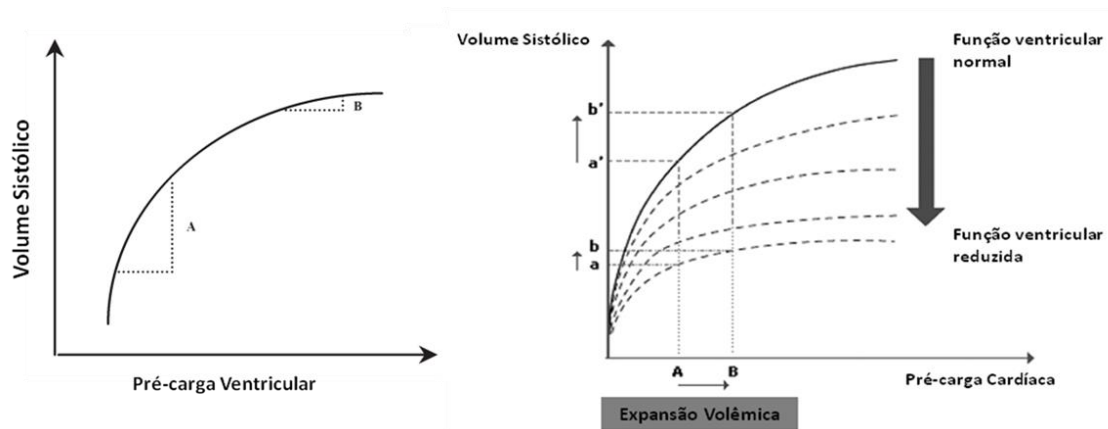
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Responsividade à fluidoterapia

Pacientes graves frequentemente apresentam hipovolemia, vasodilatação sistêmica e disfunções miocárdicas que podem resultar em comprometimento da perfusão tecidual (AULER et al., 2008a). Portanto, a expansão volêmica é amplamente utilizada em pacientes com falência circulatória aguda visando aumentar o VS do ventrículo esquerdo (VE) e, portanto, o DC. A expansão volêmica é considerada a terapia inicial para pacientes instáveis hemodinamicamente (MARIK et al., 2009). Quando a decisão de administração de fluidos é baseada na avaliação clínica ou na mensuração das pressões de enchimento cardíaco, um número significativo de pacientes não responde a fluidoterapia com melhora na função hemodinâmica (MICHARD; TEBOUL, 2000; AULER et al., 2008a; MARIK et al., 2009). Para que uma terapia efetiva possa ser instituída ao paciente, é necessária a identificação, de forma rápida e precisa, dos indivíduos que se beneficiariam da fluidoterapia, resultando em aumento do DC, uma vez que pacientes não responsivos a fluidoterapia possuem maior chance de desenvolver edema pulmonar, disóxia e outras complicações.

A grande variedade de respostas frente aos desafios volêmicos pode ser explicada pela forma da curva de Frank-Starling (MICHARD; TEBOUL, 2000; AULER et al., 2008b). Em condições fisiológicas, ambos os ventrículos funcionam na porção ascendente da curva, resultando em uma reserva funcional utilizada em situações de estresse agudo (MICHARD; TEBOUL, 2000; MARIK et al., 2009). Diante disto, um paciente é considerado responsivo a fluidoterapia somente se os dois ventrículos estiverem na porção ascendente da curva de Frank-Starling (MICHARD; TEBOUL, 2000). Da mesma forma, um paciente que apresenta a função ventricular (de um ou ambos os ventrículos) na porção achatada da curva é denominado não responsivo à expansão volêmica, uma vez que o aumento na pré-carga após a expansão volêmica não resultará em aumento significativo do VS (MICHARD; TEBOUL, 2000) (Figura 1).

Figura 1 - À esquerda: Representação esquemática da relação de Frank-Starling entre a pré-carga ventricular e o volume sistólico. A) Condição de pré-carga dependência e B) Condição de pré-carga independência. À direita: Relação de Frank-Starling: A função ventricular é um importante determinante da relação entre o volume sistólico e a pré-carga



Fonte: Michard e Teboul (2000).

Fonte: Auler Jr et al. (2008b).

Um paciente é geralmente considerado responsivo à expansão volêmica se apresentar aumento igual ou maior a 15% no índice sistólico ou IC em resposta ao desafio volêmico (STETZ et al., 1982; MICHARD et al., 2000; MARIK et al., 2009). Em contraste com a resposta observada em indivíduos saudáveis, na qual um aumento na pré-carga resulta em aumento do volume sistólico, pacientes com falência circulatória aguda, a taxa média de responsividade à fluidoterapia é de 50%. (MICHARD; TEBOUL, 2000). Uma revisão sistemática incluindo 29 estudos, em humanos, demonstrou que em média apenas 56% dos pacientes são responsivos à fluidoterapia (MARIK et al., 2009).

2.2 Índices Estáticos x Índices dinâmicos

Nos últimos anos veio à tona a controvérsia sobre a relação custo/benefício da cateterização da artéria pulmonar, pois além dos riscos da técnica muitas vezes os parâmetros de preenchimento cardíaco são incapazes de responder a uma questão crucial: Pode-se melhorar o DC e, conseqüentemente a hemodinâmica, através da fluidoterapia? (MICHARD; 2005; LOPES; AULER; MICHARD, 2006; AULER et al., 2008a). Aparentemente, existe uma pequena relação entre estes índices de pré-carga ou enchimento cardíaco (pressão venosa central (PVC), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), pressão do átrio direito (PAD), etc), a pré-carga cardíaca real e a responsividade à fluidoterapia (PINSKY, 2004; LOPES; AULER; MICHARD, 2006; MARIK; BARAM; VAHID, 2008; MARIK et al., 2009), uma vez que a pressão de enchimento ventricular não reflete adequadamente o volume ventricular e as medidas absolutas de volume ventricular não definem a complacência diastólica (PINSKY, 2004). Além disso, as pressões de enchimento são altamente dependentes da complacência ventricular, que geralmente se encontra alterada em pacientes graves (AULER et al., 2008b).

Estes achados estão em acordo com a fisiologia cardíaca, uma vez que a relação entre a pré-carga e o VS é dependente da contratilidade (LOPES; AULER; MICHARD, 2006; CAVALLARO; SANDRONI; ANTONELLI, 2008), ou seja, a curvatura da relação de Frank-Starling depende da função sistólica (MICHARD; TEBOUL, 2000; AULER, et al., 2008b) (Figura 1).

Neste contexto, diversos autores demonstraram que a variação respiratória na pressão arterial apresenta grande importância e eficácia em responder a esta questão clinicamente tão relevante: quais pacientes são responsivos à fluidoterapia e se beneficiariam dela (MICHARD et al., 1999; MICHARD et al., 2000; MICHARD; TEBOUL, 2002; KRAMER et al., 2004; BERKENSTADT et al., 2005; MICHARD, 2005; LOPES et al., 2007; AULER et al., 2008a,b; DE OLIVEIRA et al., 2009; MARIK et al., 2009).

2.3 Delta PP e a interação coração-pulmão

A ventilação mecânica induz variações cíclicas na pré-carga cardíaca que são refletidas em alterações cíclicas no fluxo aórtico e na pressão de pulso arterial (MICHARD et al., 1999; MICHARD; TEBOUL, 2000; BENDJELID; SUTER; ROMAND, 2004; AULER et al., 2008a; MARIK et al., 2009). Neste contexto a variação da pressão de pulso (ΔPP) tem se mostrado eficaz em diferenciar pacientes responsivos ou não a expansão volêmica (MICHARD et al., 2000; MICHARD; TEBOUL, 2002; KRAMER et al., 2004; BERKENSTADT et al., 2005; MICHARD, 2005; WESTPHAL et al., 2007; AULER et al., 2008a; AULER et al., 2008b; MARIK et al., 2009).

Durante a inspiração, há redução inicial do fluxo sanguíneo da veia cava, seguido pela diminuição do fluxo da artéria pulmonar e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo aórtico (MICHARD; TEBOUL, 2000). A diminuição do retorno venoso está relacionada ao aumento da pressão atrial direita e à compressão da veia cava devido ao aumento da pressão pleural durante a fase inspiratória da ventilação mecânica. (MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD, 2005; MARIK et al., 2009).

O aumento transitório da pré-carga do VE durante a inspiração resulta do gradiente entre pressão alveolar e pressão pleural, ocorrendo um influxo de sangue dos capilares pulmonares até o VE (MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD, 2005). A redução da pós-carga do VE durante a inspiração, ocorre uma vez que a pressão pleural positiva aumenta a pressão extra-cardíaca sistólica e diminui a pressão sistólica intracardíaca através da redução do volume sanguíneo torácico (MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD, 2005). Porém, estes 2 mecanismos são menos determinantes nas mudanças respiratórias no VS de VE (MICHARD; TEBOUL, 2000). Em síntese, o VS do VE aumenta durante a inspiração, pois a pré-carga do VE aumenta enquanto a pós-carga diminui (MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD, 2005).

Ao contrário do observado no VE, o VS do VD diminui durante a inspiração na ventilação mecânica, uma vez que a pré-carga do VD diminui enquanto a pós-carga aumenta (MICHARD et al., 1999; MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD, 2005; MARIK et al., 2009). A pré-carga do VD é reduzida devido à diminuição do gradiente de retorno venoso relacionado ao aumento na pressão pleural na fase inspiratória (MICHARD et al., 1999; MICHARD; TEBOUL, 2000). O aumento da pós-carga do VD

está relacionado ao aumento da pressão transpulmonar na fase inspiratória (MICHARD et al., 1999; MICHARD; TEBOUL, 2000). A redução na pré-carga e o aumento da pós-carga do VD levam a redução do VS direito, sendo o menor valor observado no fim da inspiração (MICHARD; TEBOUL, 2000). Como existe o tempo de trânsito sanguíneo pulmonar, de aproximadamente 2 segundos (2 ou 3 batimentos cardíacos), a diminuição inspiratória do débito do VD causa redução do enchimento e do débito do VE somente alguns batimentos cardíacos depois, ou seja, durante a expiração (JARDIN et al., 1983; MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD, 2005). Portanto, a redução na pré-carga induz diminuição do VS do VE com valor mínimo observado durante a expiração (MICHARD; TEBOUL, 2000). E quanto maior o grau de variação do fluxo ou pressão durante o ciclo respiratório, com um volume corrente fixo, é mais provável que haja aumento do DC em resposta à administração de fluidos (PINSKY, 2004).

De acordo com o mecanismo de Frank-Starling, a diminuição na pré-carga do VD que ocorre durante a inspiração resulta em diminuição do débito do VD, que finalmente leva a diminuição do preenchimento e do débito do VE, resultando nas alterações do VS do VE observadas durante a ventilação com pressão positiva intermitente (MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD, 2005; MARIK et al., 2009). As alterações cíclicas no VS do VD e VE são mais intensas quando os ventrículos estão operando na porção ascendente da curva de Frank-Starling, ou seja, a magnitude das alterações respiratórias no VS do VE é indicativa de dependência de pré-carga biventricular (MICHARD; TEBOUL, 2000; MARIK et al., 2009).

A pressão de pulso arterial, ou seja, a diferença entre a pressão arterial sistólica e a pressão diastólica precedente, é diretamente proporcional ao VS e inversamente associado à complacência arterial (MICHARD; TEBOUL, 2000; AULER et al., 2008b). Portanto, para uma dada complacência arterial, a amplitude da pressão de pulso está diretamente relacionada ao VS do VE (MICHARD, 2005; AULER, et al., 2008a). Assim sendo, a variação no VS do VE é a principal determinante da variação respiratória na pressão de pulso (MICHARD, 2005). A pressão de pulso não é diretamente afetada pelas alterações cíclicas na pressão pleural, uma vez que o aumento na pressão pleural induzido pela ventilação mecânica afeta tanto a pressão sistólica quanto a pressão distólica (MICHARD;

TEBOUL, 2000). Uma vez que a pressão sistólica não depende apenas do volume sistólico e da complacência arterial, mas também da pressão diastólica, a pressão sistólica é menos relacionada ao volume sistólico que a pressão de pulso (MICHARD, 2005).

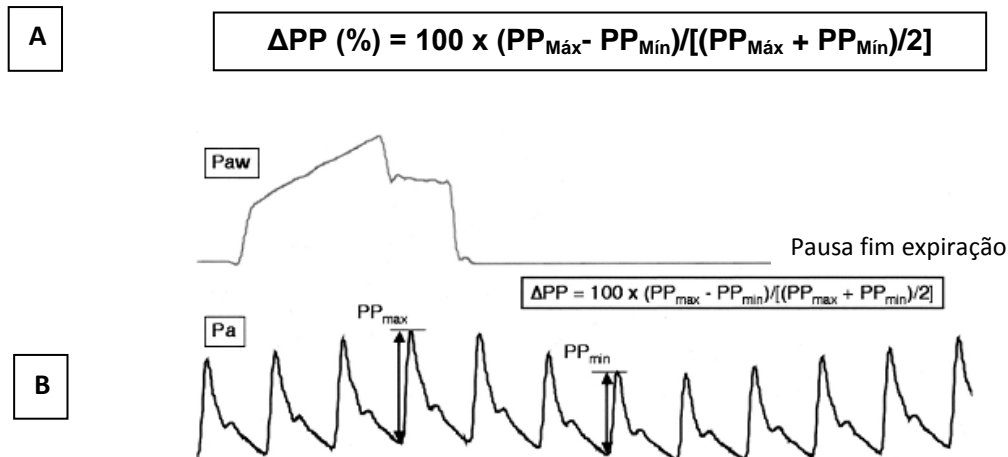
Neste contexto, as alterações respiratórias no VS do VE são refletidas em alterações na pressão de pulso periférica durante o ciclo respiratório (MICHARD; TEBOUL, 2000). Em condições de hipovolemia, a magnitude da variação respiratória na pressão arterial é maior e o principal componente envolvido nesta variação é a redução expiratória do débito do VE resultante da redução inspiratória do débito VD (MICHARD, 2005). Isto ocorre devido a 4 motivos: (I) O retorno venoso, e particularmente a veia cava superior, são mais colapsáveis nos estados hipovolêmicos; (II) o aumento da pressão do átrio direito pode ser maior durante a hipovolemia; (III) condições de *West Zone I* (pressão arterial pulmonar < pressão alveolar) e *II* (pressão pulmonar venosa < pressão alveolar) são mais frequentemente encontradas durante quadros de hipovolemia; e (IV) os ventrículos são mais sensíveis a mudanças na pré-carga quando estão funcionando na porção ascendente da curva de Frank-Starling (MICHARD, 2005). Portanto, a amplitude da variação do VS está relacionada à habilidade do sistema cardiovascular em aumentar o DC em resposta à administração de fluidos (CAVALLARO; SANDRONI; ANTONELLI, 2008).

Recentemente foi proposto que a responsividade a fluidoterapia pode ser aferida através do cálculo das alterações respiratórias na pressão de pulso (MICHARD et al., 1999; MICHARD et al., 2000; MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD, 2005) (Figura 2). Para calcular periféricamente as variações no VS do VE foi proposta a medida da variação respiratória na pressão de pulso arterial (ΔPP) (MICHARD et al., 1999; MICHARD, 2005). O valor de ΔPP é calculado através da diferença entre as pressões de pulso máximas e mínimas ($PP_{\text{máx}}$ e $PP_{\text{mín}}$) durante uma única respiração mecânica, normalizada através da média dos 2 valores, expressa na forma de porcentagem (MICHARD et al., 1999; MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD, 2005) (Figura 2).

A variação da pressão de pulso tem se mostrado útil em prever a responsividade à fluidoterapia, pois nos traz informações sobre a posição do

paciente na curva de Frank-Starling (MICHARD, 2005; LOPES; AULER; MICHARD, 2006). Se a pressão de pulso varia durante a ventilação mecânica significa que o coração do paciente é sensível a mudanças na pré-carga induzidas pela ventilação mecânica, ou seja, ambos os ventrículos estão operando na porção ascendente da curva (MICHARD, 2005; LOPES; AULER; MICHARD, 2006).

Figura 2 - A) Fórmula utilizada para o cálculo da variação da pressão de pulso ΔPP e B) Descrição analítica das alterações respiratórias na pressão arterial durante a ventilação mecânica. A pressão de pulso é máxima ($PP_{Máx}$) durante a inspiração e mínima ($PP_{Mín}$) poucos batimentos cardíacos depois, ou seja, durante o período expiratório. Paw: pressão das vias aéreas. Pa: Pressão arterial



Fonte: Michard et al. (2005).

2.4 Utilização clínica: Avaliação do status volêmico e da pré-carga cardíaca

Vários estudos vêm demonstrando que o aumento do volume sanguíneo diminui a variação respiratória na pressão arterial e a depleção de volume aumenta este fenômeno (MICHARD et al., 1999; MICHARD et al., 2000; MICHARD, 2005). A ΔPP torna-se, então, um parâmetro importante na decisão de instituir ou não a expansão volêmica. Se a ΔPP estiver elevada (maior 13% no homem), um aumento significativo no IC é esperado em resposta a fluidoterapia (MICHARD; TEBOUL, 2000).

Visto que pacientes graves ou submetidos a procedimentos cirúrgicos geralmente estão sendo monitorados através do uso de um cateter arterial, os mesmos podem se beneficiar da mensuração automática (não sendo mais necessário o cálculo *offline*), contínua e em tempo real da ΔPP , através de

monitores específicos desenvolvidos, facilitando e aumentando a utilização clínica deste parâmetro no período peri-operatório (AULER et al., 2008a).

Monitorar a ΔPP não é útil somente em identificar a eficácia da expansão volêmica, mas também em prever os efeitos hemodinâmicos de terapias que influenciem a pré-carga cardíaca, como, por exemplo, a instituição de pressão positiva no fim da expiração (PEEP) (MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD; LOPES; AULER, 2007). Além disso, a ΔPP pode ser utilizada para prever os efeitos hemodinâmicos deletérios da administração de fluidos, assim como os efeitos benéficos da expansão volêmica (MICHARD; LOPES; AULER, 2007); para guiar decisões sobre a ressuscitação volêmica, monitorar os efeitos da fluidoterapia e o grau de “preenchimento” do compartimento intravascular (MARIK et al., 2009); para prever os efeitos benéficos da remoção da PEEP e prevenir a deterioração hemodinâmica com a aplicação da mesma e manobras de recrutamento em pacientes com síndrome do estresse respiratório agudo (ARDS) (MICHARD; LOPES; AULER, 2007); e para otimizar a fluidoterapia intraoperatória em pacientes submetidos a cirurgia de alto risco (MICHARD; LOPES; AULER, 2007). Michard e colaboradores (1999) demonstraram que existe uma forte relação entre a ΔPP e os efeitos da PEEP e da expansão volêmica no DC em pacientes ventilados mecanicamente apresentando lesão pulmonar aguda (ALI). A contratilidade cardíaca também pode ser estimada através de aumento nos valores de ΔPP , uma vez que o aumento na contratilidade pode deslocar a curva de Frank-Starling, aumentando sua inclinação, e conseqüentemente aumentando a ΔPP (MICHARD; LOPES; AULER, 2007).

A vantagem em se utilizar a ΔPP como marcador de responsividade à fluidoterapia é que o mesmo prediz dinamicamente a posição do paciente na curva de Frank-Starling e, além disso, é independente da função e complacência ventricular, bem como das pressões e mecânica pulmonar (MARIK et al., 2009). Monitorar e minimizar a ΔPP através da administração de fluidos durante cirurgias de alto risco melhoram a recuperação pós-operatória e diminuem o risco de complicações pós-operatórias, a duração da ventilação mecânica e o tempo de permanência na UTI e hospital (LOPES et al., 2007).

2.5 Resposta hemodinâmica frente à expansão volêmica

A resposta hemodinâmica esperada após a administração de fluidos é o aumento na pré-carga cardíaca e, conseqüentemente, no VS e DC (MICHARD, 2005). Portanto, prever a responsividade à fluidoterapia se torna muito útil em evitar desafios volêmicos desnecessários. Vários estudos vêm demonstrando a eficácia dos indicadores dinâmicos (Δ PP, variação do VS, variação da pressão sistólica (SPV)) em prever a responsividade à fluidoterapia e enfatizando a falha dos indicadores estáticos de pré-carga (PVC, POAP, GEDVI, LVEDa) em identificar os pacientes que se beneficiariam com a administração de fluidos (MICHARD et al., 1999; MICHARD et al., 2000; MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD; TEBOUL, 2002; REUTER et al., 2002; REUTER et al., 2003; BENDJELID; SUTER; ROMAND, 2004; KRAMER et al., 2004; HOFER et al., 2005; MICHARD, 2005; AULER et al., 2008a; MARIK; BARAM; VAHID, 2008).

A Δ PP foi mais eficaz em diferenciar os pacientes responsivos à fluidoterapia em comparação a SPV (MICHARD et al., 2000). As alterações na Δ PP foram capazes de prever o efeito da expansão volêmica e os efeitos da mesma sobre o IC (MICHARD et al., 2000). Antes da expansão volêmica, o valor de Δ PP de 13% permitiu diferenciar os pacientes responsivos dos indivíduos não responsivos com 94% de sensibilidade e 96% de especificidade (MICHARD et al., 2000). A PAD e a POAP antes da expansão volêmica não foram capazes de diferenciar os pacientes responsivos e não foram correlacionadas as alterações no IC (MICHARD et al., 2000). Além disso, os autores sugerem que a complacência arterial pouco afeta a relação entre as alterações respiratórias do VS com a Δ PP (MICHARD et al., 2000).

A PVC apresentou pequena relação com o volume sanguíneo bem como foi incapaz de prever a resposta hemodinâmica frente à administração de fluidos, com apenas 56% dos pacientes apresentando uma resposta positiva (MARIK; BARAM; VAHID, 2008). O valor da Δ PP e da SPV foi significativamente superior nos pacientes responsivos em comparação aos não responsivos, com a Δ PP apresentando-se superior ao SPV. O valor limite encontrado para diferenciar pacientes responsivos de não responsivos foi de 11%, sendo que este valor foi capaz de prever aumento do DC com 100% de sensibilidade e 93% de

especificidade (KRAMER et al., 2004). A média do coeficiente de correlação do valor basal de ΔPP com a alteração no IS/IC foi de 0,78, enquanto a PVC apresentou correlação de 0,13. Nesta revisão, a acurácia diagnóstica da ΔPP se mostrou superior aos parâmetros de SVV e SPV, PVC, LVEDa e GEDVI. O valor limite médio foi de $12,5 \pm 1,6\%$ para ΔPP (MARIK et al., 2009).

A ΔPP pode detectar precocemente mudanças no VS durante a hemorragia, enquanto marcadores estáticos de pré-carga e outros parâmetros hemodinâmicos não foram efetivos, uma vez que mudanças na PAM, PMAP, PAD e SPV diminuíram somente após a perda de 36% da volemia estimada (WESTPHAL et al., 2007). A POAP foi alterada apenas após perda sanguínea de 40%. A ΔPP , DC e SvO₂ foram alterados significativamente após redução de 18% da volemia. Este estudo realizado em cães demonstra a superioridade da ΔPP como marcador precoce da queda do VS ou do DC durante o choque hemorrágico sobre outros parâmetros hemodinâmicos (WESTPHAL et al., 2007). Em um modelo de choque hemorrágico com ressuscitação baseada em retorno as condições basais o grupo guiado pela ΔPP apresentou menor tempo e menor volume de fluido administrado para restabelecimento das condições basais, em comparação ao RVEDV em suínos (DE OLIVEIRA et al., 2009). Estes estudos corroboram com o estudo de Michard et al. (2000), no qual também foi demonstrada a superioridade da ΔPP sobre a SPV em pacientes sépticos com falência circulatória aguda, uma vez que o aumento no VS observado após a infusão de fluidos apresentou maior correlação com a ΔPP em comparação a SPV.

2.6 Limitações do emprego da ΔPP

Existem fatores limitantes que devem ser levados em consideração no momento de instituir a mensuração da pressão de pulso. Os meios pelos quais as alterações cíclicas no volume pulmonar e na pressão intratorácica são produzidas e a consistência destas mudanças durante as mensurações são muito importantes nas variações da pressão arterial ou do fluxo aórtico (PINSKY, 2004).

Portanto, devemos levar em consideração fatores técnicos (MICHARD, 2005), presença de aterosclerose e alterações na complacência arterial (MICHARD et al., 2000; MICHARD; TEBOUL, 2000; PINSKY, 2004; MICHARD, 2005), ritmo cardíaco (MICHARD; TEBOUL, 2000; MICHARD, 2005; LOPES; AULER; MICHARD, 2006; AULER et al., 2008a; MARIK et al., 2009), variações na pressão pleural e transpulmonar (MICHARD, 2005; MARIK et al., 2009), efeitos do volume corrente (DE BACKER et al., 2005; MICHARD, 2005; LOPES; AULER; MICHARD, 2006; FONSECA et al., 2008; MARIK et al., 2009), efeitos da anestesia e falência ventricular (MICHARD, 2005; MARIK et al., 2009).

3 OBJETIVOS

Determinar a relação entre a variação de pressão de pulso e a responsividade à expansão volêmica com Ringer com lactato de sódio em equinos apresentando hipotensão e anestesiados com isoflurano, através da associação deste indicador volêmico com os dados hemodinâmicos obtidos através da mensuração do débito cardíaco pelo método da termodiluição.

Determinar a relação entre a variação de pressão de pulso e a responsividade à expansão volêmica com Ringer com lactato de sódio em equinos anestesiados com isoflurano, utilizando modelo de hiperdistensão abdominal, através da associação deste indicador volêmico com os dados hemodinâmicos obtidos através da mensuração do débito cardíaco pelo método da termodiluição.

Avaliar a correlação existente entre a responsividade a fluidoterapia (através da mensuração do débito cardíaco pelo método da termodiluição) e os parâmetros estáticos (PVC, pressão arterial) e dinâmicos (ΔPP) de avaliação da volemia.

Verificar o efeito da dobutamina sobre os índices estáticos (PVC) e dinâmicos (ΔPP) em cavalos apresentando hipotensão durante anestesia com isoflurano.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais

Foram utilizados 08 equinos (2 machos e 6 fêmeas), adultos, com peso $366,5 \pm 22,7$ kg. Os animais foram considerados saudáveis e selecionados para o estudo por apresentarem resultados dentro dos valores de normalidade em exames clínico e laboratorial (hemograma completo e bioquímica sérica das funções hepática e renal), bem como hemogasometria arterial.

O trabalho experimental foi aprovado pela Comissão de ética no uso de animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, USP, Campus de São Paulo (Processo nº: 2577/2012).

4.2 Preparação dos animais

FASE I

Após contenção em tronco apropriado, foi realizada tricotomia e anti-sepsia sobre a região das veias jugular direita e veia jugular esquerda. Dois cateteres 14 G¹ foram assepticamente introduzidos, a uma distância de 20 cm entre eles, em uma das jugulares sob efeito de anestesia local infiltrativa com lidocaína a 2%² (1 mL/SC). O cateter mais proximal foi utilizado para administração de fármacos e fluidoterapia de manutenção, enquanto o mais distal para o desafio volêmico durante o procedimento. Na veia jugular oposta foram introduzidos, a uma distância de 20 cm, dois cateteres introdutores 8,5F³ sob efeito de anestesia local infiltrativa com lidocaína a 2%² (1 mL/SC). Através do lúmen do primeiro catéter (proximal) foi introduzido um catéter de termodiluição⁴, cuja extremidade foi posicionada no interior

¹ Safelet ® – Nipro Medical Ltda – Sorocaba – SP – Brasil.

² Xylestesin ® 2% sem vasoconstritor – Cristália Prod. Químicos Farmacêuticos Ltda – São Paulo – SP – Brasil

³ Kit introdutor Percutâneo (Intro-Flex) 8,5F - Edwards Lifesciences - São Paulo – SP – Brasil .

⁴ Cateter de termodiluição tipo Swan-Ganz 7F Adulto Modelo 131HF7P – Edwards Lifescience – São Paulo – SP – Brasil.

da artéria pulmonar. O segundo catéter (distal), serviu de guia à um catéter de poliuretano 14G de 100 cm⁵, cuja extremidade foi posicionada no átrio direito. O correto posicionamento do cateter de termodiluição e da cânula foi confirmado através da observação de ondas características no monitor multiparamétrico⁶ (BONAGURA; MUIR, 1991). O cateter de termodiluição foi empregado na mensuração do débito cardíaco (DC), da pressão média da artéria pulmonar e coleta de sangue venoso misto. O cateter de poliuretano foi utilizado para a mensuração da pressão venosa central (PVC) e também para injeção da solução de glicose a 5%⁷, na temperatura de 0 a 4° C, durante as mensurações do DC.

Após a cateterização do animal, foi realizada sedação com detomidina (15 µg/kg, IV). Dez minutos após a administração do sedativo foi realizada indução anestésica através da administração de diazepam⁸ (0,1 mg/kg) associado à cetamina⁹ (2,2 mg/kg), pela via intravenosa, sendo então realizada intubação orotraqueal, com sonda compatível, e o adequado posicionamento do animal em decúbito dorsal na mesa cirúrgica. A fluidoterapia de manutenção foi instituída com solução de Ringer com lactato de sódio¹⁰ na taxa de 2 mL/kg/h.

A sonda orotraqueal foi acoplada ao circuito com reinalação de gases, com absorvedor de gás carbônico, previamente preenchido com isofluorano¹¹ diluído em oxigênio (vaporizador calibrado ajustado em 3,0 %). O fluxo de oxigênio foi mantido em 10 mL/kg/min e o vaporizador ajustado para manter a fração expirada de isofluorano em 1,2 CAM (Iso_{exp} 1,6%).

A ventilação mecânica controlada por volume (VCV) foi instituída ajustando-se o volume corrente (Vt) em 14 mL/kg. A relação inspiração:expiração foi mantida inicialmente em 1:2,7. O Vt não foi alterado durante todo o procedimento para que não houvesse interferências na variação da pressão de pulso (Δpp). A frequência

⁵ Cateter de poliuretano VENOSELD 1 Lumen 14 G 100cm – Intra Special Catheters - Rehlingen-Siersburg – Alemanha

⁶ Monitor multiparamétrico DX-2020 – Dixtal Biomédica – São Paulo – SP – Brasil.

⁷ Solução de Glicose 5% 500 mL – Fresenius Kabi – Campinas – SP – Brasil.

⁸ Compaz® - Cristália Prod. Químicos Farmacêuticos Ltda – São Paulo – SP – Brasil

⁹ Dopalen® - Ceva Saúde Animal Ltda – Paulínia – SP – Brasil.

¹⁰ Solução de Ringer com Lactato 1000mL – Fresenius Kabi – Campinas – SP – Brasil.

¹¹ Isoforine® 100mL - Cristália Prod. Químicos Farmacêuticos Ltda – São Paulo – SP – Brasil

respiratória (f) foi ajustada de forma a manter os valores da fração expirada de gás carbônico (ETCO₂) dentro dos limites fisiológicos (35-45 mmHg). Foi administrado atracúrio¹² através de *bolus* intravenoso (0,1 mg/kg) com o intuito de bloquear qualquer esforço respiratório espontâneo durante as mensurações, uma vez que esforços respiratórios espontâneos poderiam tornar as leituras de Δp_p não confiáveis.

Após tricotomia e anti-sepsia da região da artéria facial de ambos os lados, foi inserido um cateter 20G¹ no ramo submandibular da artéria facial, através de punção percutânea para mensuração das pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM). No lado oposto, foi inserido um cateter 20G¹ no ramo submandibular da artéria facial, através de punção percutânea para coleta de amostras de sangue arterial. Todos os cateteres foram conectados a transdutores de pressão¹³, posicionados e zerados na altura do coração (articulação escápulo-umeral). A acurácia dos transdutores foi previamente aferida através de coluna de mercúrio¹⁴. A resposta do sistema foi otimizada por meio do teste da onda quadrada ou “*fast flush test*”. Além destes procedimentos, foram fixados eletrodos do tipo adesivo na pele, de acordo com a derivação base-ápice, para avaliação do traçado eletrocardiográfico, obtenção da frequência cardíaca (FC) e ritmo cardíaco.

Após tricotomia e anti-sepsia da região da veia femoral de ambos os lados, foi inserido um cateter 16G¹, de cada lado, através de punção percutânea, para também serem utilizados para os desafios volêmicos.

FASE II

A preparação dos animais foi a mesma da FASE I, com exceção de que os animais foram mantidos em anestesia inalatória com isoflurano a 1 CAM (ETiso 1,3 %). Logo após o início da ventilação mecânica, foi realizado um *bolus* intravenoso de lidocaína (1,3 mg/kg, em 3 minutos) seguido de infusão contínua de lidocaína (0,05 mg/kg/min); além da administração de penicilina potássica (30.000 UI/kg, IV) durante 5 minutos. Após a coleta dos valores basais, foi colocado o trocater para laparoscopia com cânula e obturador com ponta retrátil de 11 mm, conectada ao

¹² Tracur ® 5mL - Cristália Prod. Químicos Farmacêuticos Ltda – São Paulo – SP – Brasil

¹³ Logical® 60 in Single Monitoring Kit – Smiths Medical – Dublin – Estados Unidos.

¹⁴ Aparelho de Pressão Arterial do tipo Coluna de Mercúrio de Parede – Oxigel, São Paulo, Brasil

insuflador eletrônico de CO₂¹⁵. O correto posicionamento dentro do abdômen foi confirmado através de visualização via laparoscópio. Após confirmada a entrada no abdômen, foi iniciada a insuflação com dióxido de carbono, mantendo pneumoperitônio de 12 mmHg durante a fase expiratória. Foi introduzido um segundo trocater de 6 mm para realizar o controle de pressão do pneumoperitônio e eventualmente, para introdução de instrumental cirúrgico, caso fosse necessário.

4.3 Avaliação cardiorrespiratória:

4.3.1 Frequência cardíaca (FC)

Os valores de FC (bat/min) foram obtidos através do traçado eletrocardiográfico, segundo derivação do tipo base-ápice, descrito por Bonagura & Muir (1991), com eletrodos adesivos posicionados na goteira jugular direita, axila esquerda e goteira jugular esquerda.

4.3.2 Débito cardíaco (DC)

A determinação do débito cardíaco, em L/min, foi realizada de acordo com o procedimento descrito por Muir e colaboradores (1976). No momento da mensuração do DC foram injetados 40 mL de solução de glicose 5% (0-4°C) na veia cava, através do cateter de poliuretano, durante 3 segundos, na fase expiratória. Para cada tempo de coleta de dados, o DC foi obtido através do cálculo da média aritmética entre os valores obtidos em 3 curvas de termodiluição sucessivas, com diferença máxima de 15% entre si, ou até que se obtivesse um total de 5 bolus subsequentes de glicose 5%. Somente foram consideradas as curvas que apresentaram uma variação de temperatura de no mínimo 0,2 °C.

¹⁵ Wisap Therme-Pneu Eletronic – WisapMünchen, Germany

4.3.3 Índice cardíaco (IC)

Os valores de IC, em mL/kg/min, foram obtidos por cálculo, de acordo com a seguinte fórmula: $IC = DC \cdot \text{Peso}^{-1}$

4.3.4 Índice de Volume sistólico (IVS)

Os valores de IVS, em mL/kg/bat, foram obtidos de acordo com a seguinte fórmula: $VS = IC \cdot FC^{-1}$

4.3.5 Pressão venosa central (PVC)

Os valores de PVC, em mmHg, foram obtidos através do cateter de poliuretano posicionado no átrio direito, conectado ao monitor multiparamétrico.

4.3.6 Pressão média da artéria pulmonar (PMAP)

Os valores de PMAP, em mmHg, foram obtidos através do cateter de termodiluição, posicionado na artéria pulmonar, conectado ao monitor multiparamétrico.

4.3.7 Pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM)

Os valores de PAS, PAD e PAM, em mmHg, foram obtidos através do cateter 20G, posicionado no ramo submandibular da artéria facial, conectado ao monitor multiparamétrico.

4.3.8 Índice de Resistência vascular sistêmica (IRVS)

Os valores de IRVS, em $\text{dinas}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}$, foram obtidos por cálculo, de acordo com a seguinte fórmula: $\text{IRVS} = [(\text{PAM}-\text{PVC}) \cdot \text{IC}^{-1}] \cdot 79,9^{-1}$

4.3.9 Variação da pressão de pulso (Δpp)

Os valores de Δpp , em %, foram obtidos através da seguinte fórmula: $\Delta\text{pp} = \{(\text{PP}_{\text{MAX}} - \text{PP}_{\text{MIN}}) \cdot [(\text{PP}_{\text{MAX}} + \text{PP}_{\text{MIN}}) \cdot 2^{-1}]^{-1} \cdot 100$.

4.3.10 Variação da pressão sistólica (Δps)

Os valores de Δps , em %, foram obtidos através da seguinte fórmula: $\Delta\text{ps} = \text{PAS}_{\text{MAX}} - \text{PAS}_{\text{MIN}}$.

4.3.11 Conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2)

Os valores de CaO_2 , em mL/dL, foram obtidos por cálculo, de acordo com a seguinte fórmula: $\text{CaO}_2 = [1,34 \cdot \text{Hb} (\text{g/dL}) \cdot \text{SaO}_2] + (\text{PaO}_2 \cdot 0,0031)$

4.3.12 Índice de transporte de oxigênio (IDO_2)

O IDO_2 , em mL/min/kg, foi calculado de acordo com a fórmula: $\text{IDO}_2 = \text{IC} \cdot \text{CaO}_2$

4.3.13 Taxa de extração tecidual de oxigênio (TEO₂)

Os valores da taxa de extração tecidual de oxigênio foram obtidos através da seguinte fórmula: $TEO_2 = [(CaO_2 - CvO_2) \cdot CaO_2^{-1}]$.

4.3.14 Hemogasometria arterial e venosa mista

Os valores de hemogasometria arterial e venosa (pH, PO₂, PCO₂, HCO₃⁻_(act), déficit de bases BE_(ecf), SO₂ e concentração de hemoglobina foram mensurados a partir de amostras de sangue arterial (2,5 mL por amostra), coletado do ramo submandibular da artéria facial transversa, e sangue venoso misto, coletado da artéria pulmonar, através de seringa heparinizada. Após a coleta, as seringas com as amostras heparinizadas foram vedadas, acondicionadas em água com gelo e analisadas¹⁶ imediatamente após sua coleta, sendo os valores corrigidos de acordo com a temperatura do sangue da artéria pulmonar. Após analisadas no aparelho de hemogasometria, foi determinado o hematócrito das amostras arteriais e venosas mista em centrífuga de microhematócrito.

4.3.15 Hemoglobina

Os valores de hemoglobina foram obtidos através dos valores de hematócrito obtidos na microcentrífuga, utilizando a seguinte fórmula: $Hb = Ht \cdot 3^{-1}$

4.3.16 Temperatura corpórea

A temperatura corpórea foi mensurada, em °C, por um sensor localizado na extremidade distal do cateter de termodiluição, situado na artéria pulmonar.

¹⁶ ABL 80 Blood Gas Analyzer - ABL, Copenhagen, Denmark

4.3.17 Frequência respiratória (f)

Os valores de f (mov/min) foram obtidos através da capnografia do monitor multiparamétrico.

4.3.18 Volume corrente expiratório ($V_{t_{exp}}$)

O volume corrente expiratório, em mL/kg, foi mensurado por um ventilômetro com sensor tipo pneumotacógrafo, específico para grandes animais.

4.3.19 Pressão de *platô* ($P_{platô}$)

A pressão de *platô*, em cmH₂O, foi mensurada por um ventilômetro com sensor tipo pneumotacógrafo, específico para grandes animais, sendo o valor obtido após pausa inspiratória de 6 segundos.

4.3.20 Índice de complacência estática (C_{stat})

O índice de complacência estática, em mL/kg/cmH₂O, foi medido através da seguinte fórmula: $C_{stat} = [V_{t_{exp}} \cdot (P_{platô} - PEEP)^{-1}] \cdot \text{Peso}^{-1}$

4.4 Protocolo experimental

O presente estudo foi conduzido em 2 fases experimentais, sendo os animais submetidos a ambos os protocolos:

Fase I: Jejum hídrico durante as 14 horas antecedentes a execução do estudo

Nesta fase os animais foram submetidos a jejum hídrico de 14 horas antes do início da anestesia.

Fase II: Modelo de hiperdistensão abdominal:

Nesta fase, além do jejum hídrico de 14 horas, foi instituído pneumoperitônio de 12 mmHg com insuflação de dióxido de carbono durante a anestesia geral, sendo o mesmo iniciado após estabilização do animal.

4.4.1 Fluidoterapia

Após 30 minutos da estabilização em 1,2 CAM (ETiso1,6%) durante a preparação do animal, os parâmetros hemodinâmicos foram mensurados, bem como coletadas as amostras de sangue arterial e venoso misto. Os animais apresentando hipotensão caracterizada por PAM < 70 mmHg, foram submetidos ao seguinte protocolo de expansão volêmica:

Solução de Ringer com lactato de sódio na taxa de **15 mL/kg** administrados durante **15 minutos (DRIESSEN; BRAINARD, 2006)**.

A solução de Ringer com lactato de sódio foi administrada no tempo descrito, utilizando 2 cateteres 14G (veia jugular) e dois cateteres 16G (veia femoral bilateral), com auxílio de bolsa pressórica ajustada a pressão de 300 mmHg. Após a realização deste *bolus* inicial, os animais foram avaliados hemodinamicamente e caracterizados como responsivos ou não responsivos à fluidoterapia. Se caracterizados como responsivos, até dois novos desafios volêmicos foram realizados nos mesmos moldes.

4.4.2 Momentos avaliados

Um período de 30 minutos foi determinado após a estabilização em 1,2 CAM para a coleta dos parâmetros basais (T_{Basal}). Imediatamente após T_{Basal} , foi

realizado o primeiro desafio volêmico (Ringer com lactato 15mL/kg em 15 min), e coletados os parâmetros após o término do desafio (T1). Os momentos T2 e T3 se referem após a administração do segundo e terceiro desafio, respectivamente.

Determinação da responsividade à fluidoterapia

Foram considerados responsivos à fluidoterapia os animais que apresentaram aumento do DC > 15% após a primeira expansão volêmica (STETZ et al., 1982; MICHARD, F. et al., 2000) (T1). Caso o animal fosse considerado responsivo à fluidoterapia (aumento do DC > 15%) após o primeiro *bolus* e continuasse apresentando PAM < 70 mmHg, *bolus* adicional de Ringer com lactato de sódio foi administrado (segundo *bolus*, T2). Caso continuasse responsivo e com PAM < 70 mmHg, foi administrado outro *bolus* adicional, totalizando 3 *bolus* de fluido (T3). Caso fosse caracterizado como irresponsivo ao final de qualquer um dos 3 *bolus*, foi iniciada a terapia com dobutamina a partir de 0,5 µg/kg/min, incrementada gradativamente de 0,5 µg/kg/min a cada 3 minutos, até obtenção de PAM entre 65 a 75 mmHg estáveis por 15 minutos (T4). Após titulada a taxa de infusão da dobutamina e mantida nos valores de PAM acima, um novo bolus de cristalóide de 15 mL/kg em 15 minutos foi administrado e avaliado quanto a responsividade (T5).

Durante o desafio volêmico, além do registro da responsividade volêmica (através da mensuração do DC) foram registrados os parâmetros cardiorrespiratórios.

Figura 3 - Organograma dos momentos avaliados durante a Fase I

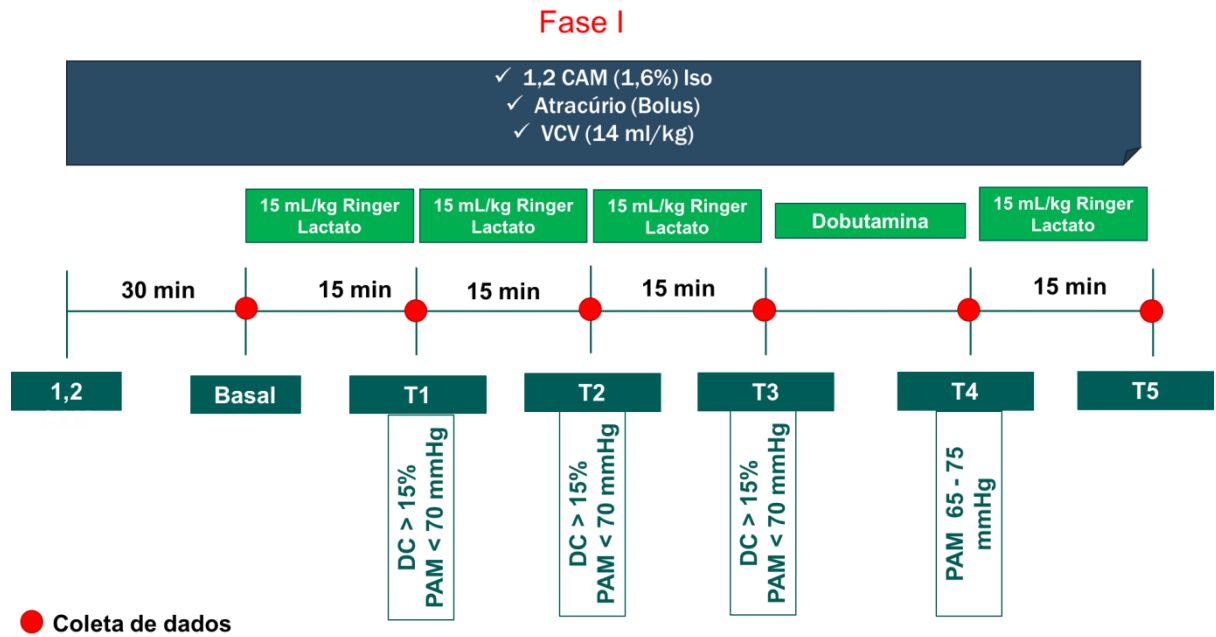
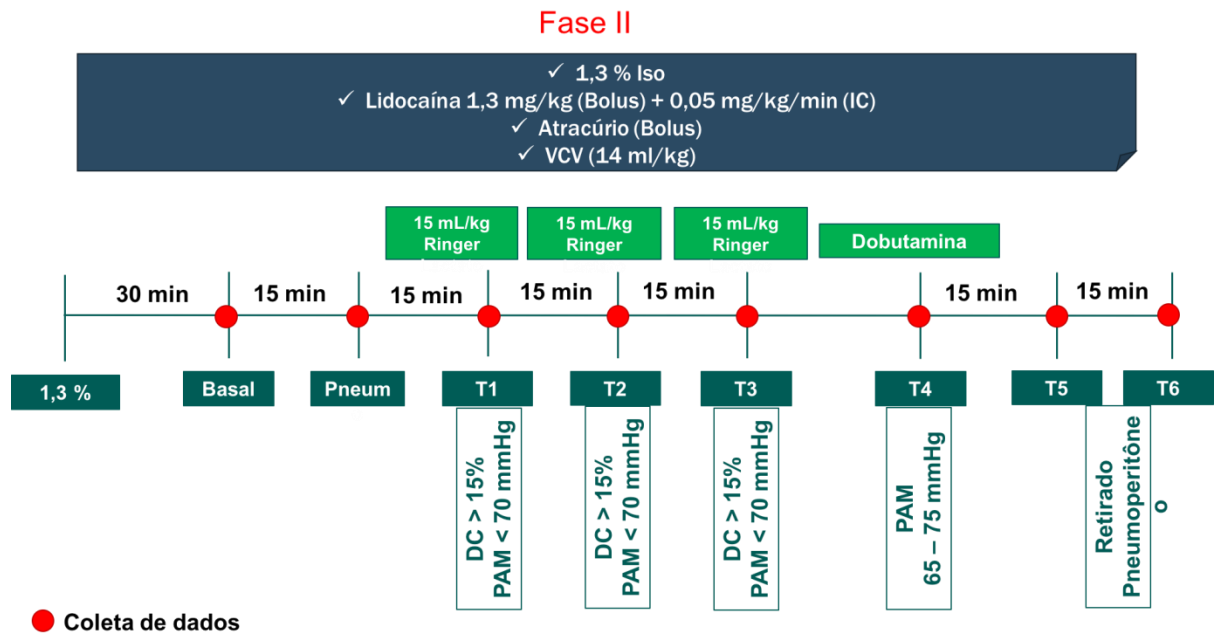


Figura 4 - Organograma dos momentos avaliados durante a Fase II



Na Fase I, ao final do procedimento, foi descontinuado o fornecimento de isoflurano e após constatado o retorno a respiração espontânea, o animal foi movido para a sala de recuperação anestésica. Após observado nistagmo, foi administrado xilazina (0,3 mg/kg, IV) e o animal assistido durante a recuperação anestésica.

Na Fase II, ao término do procedimento, foi interrompida a infusão contínua de lidocaína e administrado flunixin meglumine (1,1 mg/kg, IV) e tramadol (3 mg/kg, IV). Após, foi instituído o mesmo protocolo citado ao término da FASE I. No pós operatório foi administrado flunixin meglumine (1,1 mg/kg, IV) uma vez ao dia por mais 2 dias consecutivos e penicilina potássica (30.000 UI/kg, IV) seis horas após a primeira dose.

Ao término de cada procedimento os animais foram acompanhados durante a recuperação anestésica por 2 horas a partir do fim do procedimento cirúrgico.

4.5 Análise Estatística

Comparação da ΔPP ou da PVC com a responsividade à fluidoterapia:

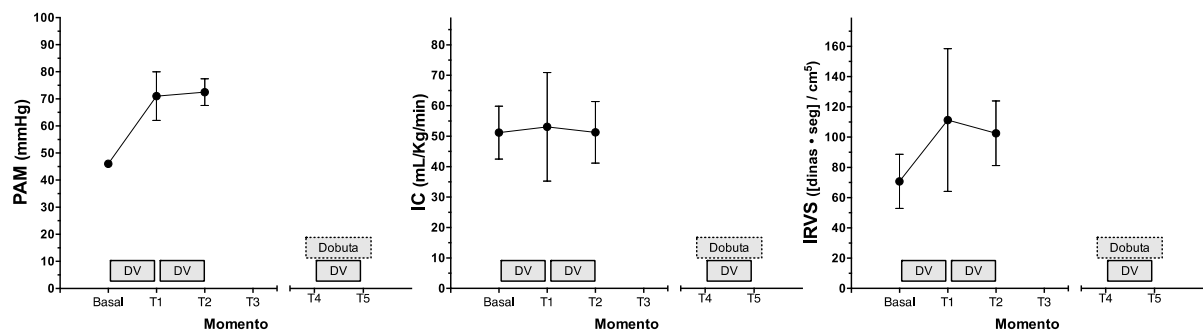
Os dados de todas as variáveis registradas foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para verificar se apresentavam distribuição normal. As comparações múltiplas das variáveis paramétricas foram realizadas através do teste ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Para as comparações múltiplas das variáveis não paramétricas foi utilizado Kruskal-wallis. A curva ROC (receiver operating characteristic) foi gerada para a ΔPP , PVC e PAM para determinação do valor limite de cada parâmetro. A área abaixo da curva ROC para cada parâmetro foi calculada e os resultados foram comparados entre si. Foi considerada diferença estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Estudo Piloto

Inicialmente seria utilizada a solução de hidroxietilamido (130/0,4; 5 ml/kg durante 15 minutos) nos desafios volêmicos anteriores a T1 e T2, totalizando 10 mL/kg. Porém, nesta etapa piloto, na qual foram utilizados quatro cavalos, foi observado um aumento de 54% da PAM sem que houvesse aumento do IC, sendo este aumento atribuído, principalmente, a um aumento de 57% do IRVS (Figura 5). Portanto, a metodologia foi alterada para uso de solução ringer com lactato de sódio para os desafios volêmicos, pois o emprego de uma substância que altera a resistência e por consequência a dinâmica vascular, pode gerar viés nos valores obtidos nos índices de pré-carga, tais como variação da pressão sistólica, variação da pressão de pulso e pressão venosa central.

Figura 5 - Valores de pressão arterial média (PAM); índice cardíaco (IC) e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em quatro cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução de hidroxietilamido 6% (130/0,4). Valores apresentados como média \pm DP



A seguir apresentam-se os resultados referentes as fase I e II do estudo; sendo os desafios volêmicos (DV) realizados com Ringer com lactato de sódio.

5.2 Fase I – Jejum hídrico durante as 14 horas antecedentes a execução do estudo

Decorridos 30 minutos da indução (T_{Basal}), todos os animais apresentavam hipotensão (PAM $48,25 \pm 5,9$ mmHg; média \pm DP). Além disso, todos os animais apresentavam PVC inferior a 5 mmHg ($1,88 \pm 1,46$ mmHg; média \pm DP).

Dos 8 animais submetidos ao primeiro desafio volêmico (T₁), 3 apresentaram aumento do DC superior a 15%, portanto, considerados como responsivos. Destes, 2 foram submetidos a nova expansão volêmica (T₂), sendo um considerado responsivo. Entretanto, este animal não foi submetido a nova expansão volêmica por apresentar valores de PVC e PMAP de 11 e 22 mmHg, respectivamente. Portanto, não houve nenhum animal submetido ao terceiro desafio volêmico (T₃). Após os dois desafios volêmicos (T₁ e T₂), iniciou-se a infusão contínua de dobutamina para que a PAM permanecesse, por no mínimo 15 minutos, entre 65 a 75 mmHg, sem que fosse incrementada ou alterada a taxa de infusão. Do total de 8 animais, 6 foram submetidos a um novo desafio, sendo 4 considerados responsivos (aumento de 16% a 56% do DC).

Não houve diferença estatística para a variável FC comparada com valor basal ou entre momentos (Tabela 1).

Com relação ao IC, este apresentou um aumento após último desafio volêmico (T₅), sendo superior ao valor Basal e após o primeiro desafio volêmico (T₁) (Tabela 1).

Não houve aumento da PAS, PAM e PAD após os 2 desafios volêmicos (T₁ e T₂). Após titulada a infusão de dobutamina (T₄) houve um aumento de 81%, 67% e 79% nos valores de PAS, PAM e PAD, respectivamente, permanecendo superiores aos valores basais e a T₁ até o término da fase experimental (T₅).

Houve aumento do IRVS com o emprego da dobutamina (T₄ e T₅) comparando após ao desafio volêmico (T₁), porém sem diferença estatística em relação ao valor basal.

Houve aumento de 293% da PVC ($1,88 \pm 1,46$ para $7,38 \pm 2,20$) após o primeiro desafio volêmico (T1). Houve redução de 40% deste parâmetro com o emprego da dobutamina (T4), porém sem incremento adicional após novo desafio volêmico (T5) (Tabela 1).

Após o primeiro desafio volêmico (T1), houve redução do valor da variação da pressão sistólica (Δps), permanecendo inferiores aos valores basais por todos os demais tempos (T4 e T5) (Tabela 1).

Os valores da variação da pressão de pulso e pressão sistólica manual apresentaram grande variação durante ciclos respiratórios consecutivos (Figura 6). Apesar do valor da variação da pressão de pulso manual (Δpp) demonstrar redução após primeiro desafio volêmico (T1), a mesma não foi estatisticamente significativa (Figura 6). Redução estatisticamente significativa foi observada após a dobutamina, permanecendo abaixo dos valores basais após novo desafio volêmico (T6) (Tabela 1).

Tabela 1 - Valores de frequência cardíaca (FC); índice cardíaco (IC); índice sistólico (IS); pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD, respectivamente); índice de resistência vascular sistêmica (IRVS); variação da pressão de pulso manual ($\Delta pp_{\text{manual}}$); variação da pressão sistólica manual ($\Delta ps_{\text{manual}}$) e pressão venosa central (PVC) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio

(Continua)

	Tempo (min)					
	Basal (n = 8)	T1 (n=8)	T2 (n=2)	T3	T4 (n=8)	T5 (n=6)
FC	37	37	39		37	40
(bat/min)	$\pm 2,76$	$\pm 2,39$	$\pm 0,71$		$\pm 3,07$	$\pm 5,48$
IC	46,13 a	49,23 a	68,89		56,76 ab	66,13 * b
(mL/kg/min)	$\pm 6,77$	$\pm 9,40$	$\pm 1,10$		$\pm 9,17$	$\pm 8,87$
IS	1,27	1,33	1,79		1,56	1,67 *
(mL/kg/bat)	$\pm 0,26$	$\pm 0,25$	$\pm 0,06$		$\pm 0,25$	$\pm 0,25$
PAS	74 a	66 a	58		105 * b	107 * b
(mmHg)	$\pm 7,87$	$\pm 9,59$	$\pm 7,07$		$\pm 7,66$	$\pm 15,14$

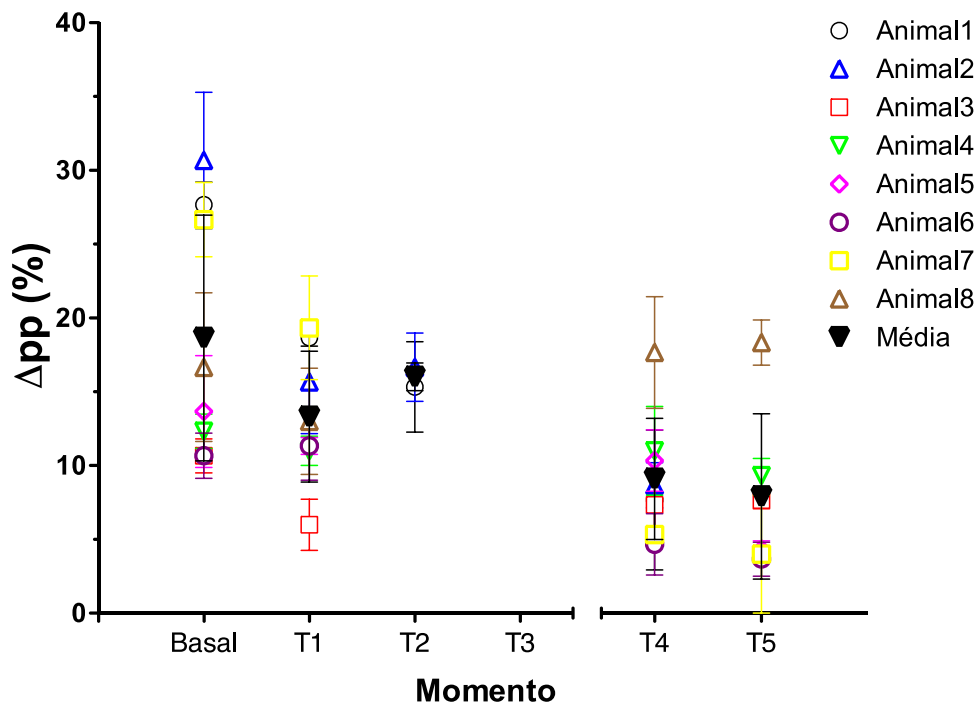
(Conclusão)

	Tempo (min)					
	Basal (n=8)	T1 (n=8)	T2 (n=2)	T3	T4 (n=8)	T5 (n=6)
PAM	48 a	46 a	44		74 * b	80 * b
(mmHg)	± 5,90	± 4,83	± 1,41		± 5,34	± 11,91
PAD	34 a	34 a	33		58 * b	63 * b
(mmHg)	± 5,95	± 4,16	± 2,12		± 5,98	± 10,75
IRVS	80,95 ab	63,81 a	40,05		97,22 b	88,52 b
([dinas*seg]/cm ⁵)	±9,89	± 6,78	± 4,74		± 13,85	± 19,18
Δpp_{manual}	18,63	13,29	16,00		9,08 *	7,89 *
(%)	± 8,33	± 4,43	± 0,94		± 4,10	± 5,60
Δps_{manual}	8,27	6,00 *	6,00		5,50 *	5,39 *
(%)	± 2,51	± 0,87	± 0,94		± 1,13	± 1,20
PVC	1,88	7,38 *	9,50		5,75 *	8,17 *
(mmHg)	±1,46	± 2,20	± 2,12		± 1,49	± 2,14

Valores apresentados como média ± DP.

Momentos: Basal; imediatamente após primeiro ou segundo ou terceiro desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos (T1; T2 e T3, respectivamente); imediatamente após estabilização da PAM com infusão de dobutamina (T4); imediatamente após desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos após T4 (T5). * Diferenças em relação ao Basal. Letras diferentes demonstram diferenças entre tempos.

Figura 6 - Valores individuais de variação da pressão de pulso manual obtidos em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio. Valores apresentados como média ± DP



Os valores de Δpp , PVC e PAM, imediatamente antes da expansão volêmica, além da responsividade ao desafio volêmico (aumento do DC igual ou maior a 15%) podem ser observados, de forma comparativa na tabela 2. Se determinarmos o valor de 14% como corte para responsividade, similar a utilizada em humanos, temos a sensibilidade de 1,0 e a especificidade de 0,66 excluindo os momentos sob o uso de dobutamina; e sensibilidade de 0,73 e especificidade de 0,73 incluindo a dobutamina. Se pré-determinarmos o valor de corte para 17%, observamos uma sensibilidade de 0,8 e especificidade de 0,85 excluindo os momentos sob o uso de dobutamina; e sensibilidade de 0,67 e especificidade de 0,89 incluindo a dobutamina (Tabela 2).

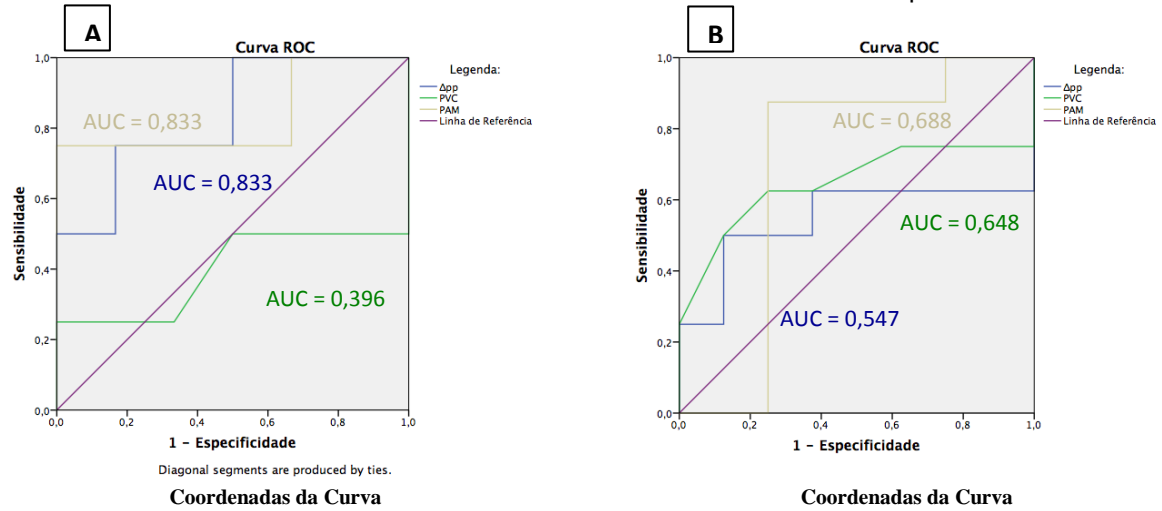
Tabela 2 - Valores de variação da pressão de pulso (Δpp); pressão venosa central (PVC); pressão arterial média (PAM) e aumento do débito cardíaco (DC) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio

	Tempo (min)			
	Δpp	PVC	PAM	DC > 15%
	27,7	3	53	1
	30,7	0	47	1
	10,7	4	49	0
	12,3	1	49	0
	13,7	0	56	1
	10,7	2	50	0
	26,7	2	36	0
	16,7	3	46	0
Cristalóide	18,7	9	53	1
(15 mL/kg em 15 min)	15,7	5	51	0
	Após Titulada Dobutamina			
	7,3	7	72	1
	11,0	6	85	0
	10,3	3	77	0
	4,7	5	73	1
	5,3	6	69	1
	17,7	6	69	1

0: aumento do DC inferior a 15% ; 1: aumento do DC superior a 15%

Com o uso da curva ROC, observou-se AUC de 0,84, 0,84 e 0,40 para as variáveis Δpp , PAM e PVC, respectivamente, nos momentos T1 e T2. Quando inclusos os dados do momento T5, observa-se AUC de 0,55, 0,69 e 0,65 para as variáveis Δpp , PAM e PVC, respectivamente. Além disso, os valores de ΔPP superiores a 17 possuem sensibilidade de 50% e especificidade de 87,5% (Figura 5, B). Porém, quando se retira os valores de ΔPP obtidos após a tilulação da dobutamina que foram submetidos ao desafio volêmico, a sensibilidade foi de 75% e a especificidade de 83,3% (Figura 5, A).

Figura 7 - Curva ROC da variação da pressão de pulso (Δpp) e pressão venosa central (PVC) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio sem dobutamina. A – Valores somente dos dois primeiros desafios volêmicos. B – Valores de T1 e T2 e inclusos o desafio volêmico após dobutamina



Variável	Positiva se Maior ou Igual que ^a	Sensibilidade	1 - Especificidade
Δpp	9,7000	1,000	1,000
	11,5000	1,000	,667
	13,0000	1,000	,500
	14,7000	,750	,500
	16,2000	,750	,333
	17,7000	,750	,167
	22,7000	,500	,167
	27,2000	,500	,000
	29,2000	,250	,000
	31,7000	,000	,000
PVC	-1,0000	1,000	1,000
	,5000	,500	1,000
	1,5000	,500	,833
	2,5000	,500	,500
	3,5000	,250	,333
	4,5000	,250	,167
	7,0000	,250	,000
	10,0000	,000	,000
PAM	35	1	1
	41	1	0,833
	46,5	1	0,667
	48	0,75	0,667
	49,5	0,75	0,333
	50,5	0,75	0,167
	52	0,75	0
	54,5	0,25	0

Variável	Positivo se Maior ou Igual que ^a	Sensibilidade	1 - Especificidade
Δpp	3,7000	1,000	1,000
	5,0000	,875	1,000
	6,3000	,750	1,000
	8,8000	,625	1,000
	10,5000	,625	,875
	10,8500	,625	,625
	11,6500	,625	,500
	13,0000	,625	,375
	14,7000	,500	,375
	16,2000	,500	,250
	17,2000	,500	,125
	18,2000	,375	,125
	22,7000	,250	,125
	27,2000	,250	,000
	29,2000	,125	,000
31,7000	,000	,000	
PVC	-1,0000	1,000	1,000
	,5000	,750	1,000
	1,5000	,750	,875
	2,5000	,750	,625
	3,5000	,625	,375
	4,5000	,625	,250
	5,5000	,500	,125
	6,5000	,250	,000
	8,0000	,125	,000
	10,0000	,000	,000

	35	1	1
	41	1	0,875
	46,5	1	0,75
	48	0,875	0,75
	49,5	0,875	0,5
	50,5	0,875	0,375
	52	0,875	0,25
	54,5	0,625	0,25
	62,5	0,5	0,25
	70,5	0,25	0,25
	72,5	0,125	0,25
	75	0	0,25
	81	0	0,125
	86	0	0

As variáveis hemodinâmicas foram separadas em dois grupos de acordo com a responsividade volêmica na tabela 3. Porém não houve diferença significativa entre responsivos, não responsivos e todos para nenhum dos parâmetros avaliados.

Tabela 3 - Variáveis hemodinâmicas e marcadores hemodinâmicos em cavalos anestesiados com isoflurano fluido responsivos e não responsivos sem titulada a dobutamina (A) ou incluso a dobutamina (B)

				(Continua)
				$\Delta DC > 15\%$
				Valor p
<u>A.</u>	<u>Todos (n=10)</u>	<u>Sim (n=04)</u> <u>Não (n=06)</u>		
FC	38	37	38	0,9035
(bat/min)	(34,25; 38,75)	(34,75; 38,25)	(35,00; 39,50)	
IC	49,16	51,25	47,92	0,7515
(mL/kg/min)	(44,75; 53,29)	(48,39; 54,42)	(41,55; 52,25)	
PAM	50	53	49	0,2114
(mmHg)	(47,50; 52,50)	(51,50; 53,75)	(46,75; 49,75)	
IRVS	77,52	75,72	77,52	0,9763
([dinas*seg]/cm⁵)	(71,45; 80,51)	(68,22; 85,54)	(72,71; 80,30)	
$\Delta pp_{\text{manual}}$	16,17	23,17	14,00	0,2134
(%)	(12,67; 24,67)	(17,43; 28,42)	(11,08; 16,42)	
$\Delta ps_{\text{manual}}$	7,17	8,83	7,17	0,8015
(%)	(7,00; 9,50)	(6,75; 11,00)	(7,00; 8,58)	

				(Conclusão)
$\Delta DC > 15\%$				Valor p
<u>A.</u>	<u>Todos (n=10)</u>	<u>Sim (n=04)</u>	<u>Não (n=06)</u>	
PVC (mmHg)	2,50 (1,25; 3,75)	1,50 (0,00; 4,50)	2,50 (2,00; 3,75)	0,8584
B.	<u>Todos (n=16)</u>	<u>Sim (n=08)</u>	<u>Não (n=08)</u>	
FC (bat/min)	38 (34,00; 39,00)	37 (34,00; 39,00)	38 (35,50; 38,50)	0,9488
IC (mL/kg/min)	50,56 (47,09; 54,47)	50,57 (47,82; 52,98)	50,98 (45,46; 56,80)	0,9775
PAM (mmHg)	53 (49,00; 69,75)	63 (53,00; 69,75)	50 (48,25; 57,50)	0,4386
IRVS ([dinas*seg]/cm ⁵)	83,72 (74,79; 102,51)	99,34 (77,89; 102,51)	79,93 (74,80; 91,15)	0,7999
$\Delta p_{\text{ manual}}$ (%)	13,00 (10,58; 17,92)	15,69 (6,83; 20,92)	11,67 (10,67; 15,92)	0,9499
$\Delta p_{\text{ s manual}}$ (%)	10,17 (7,00; 17,67)	14,66 (9,75; 17,67)	8,17 (7,00; 12,28)	0,6407
PVC (mmHg)	3,50 (2,00; 6,00)	5,50 (2,25; 6,25)	3,00 (2,00; 4,25)	0,4386

Valores expressos em mediana, primeiro e terceiro interquartil. $p > 0,05$ valores na mesma linha não difere estaticamente no teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Não houve diferenças estatisticamente significativas seja comparado com valor basal ou entre momentos para as variáveis respiratórias f , $V_{t_{\text{exp}}}$, $P_{\text{platô}}$ e IC_{stat} (Tabela 4).

Tabela 4 - Valores de frequência respiratória (f); volume corrente expiratório ($V_{t_{\text{exp}}}$); pressão de platô (P_{plato}) e índice de complacência estática (IC_{stat}) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio

(Continua)

	Tempo (min)					
	Basal (n=8)	T1 (n=8)	T2 (n=2)	T3	T4 (n=8)	T5 (n=6)
f	7	7	8		7	7
(rpm)	$\pm 0,83$	$\pm 0,76$	$\pm 0,71$		$\pm 0,76$	$\pm 0,75$
$V_{t_{\text{exp}}}$	13,36	13,40	12,83		13,92	13,73

(Conclusão)						
Tempo (min)						
	Basal (n=8)	T1 (n=8)	T2 (n=2)	T3	T4 (n=8)	T5 (n=6)
(mL/kg)	± 0,81	± 0,73	± 0,16		± 0,64	± 0,79
Pplato	23,50	25,63	27,50		26,38	26,67
(cmH ₂ O)	± 2,33	± 2,77	± 2,12		± 2,45	± 2,42
ICstat	0,80	0,72	0,62		0,71	0,69
(mL/cmH ₂ O/kg)	± 0,11	± 0,10	± 0,08		± 0,09	± 0,07

Valores apresentados como média ± DP.

Momentos: Basal; imediatamente após primeiro ou segundo ou terceiro desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos (T1; T2 e T3, respectivamente); imediatamente após estabilização da PAM com infusão de dobutamina (T4); imediatamente após desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos após T4 (T5). * Diferença em relação ao Basal. Letras diferentes demonstram diferenças entre tempos.

O pH arterial reduziu comparado aos valores basais e T1 após o último desafio volêmico em T5 (Tabela 5).

Quando comparados aos valores basais e a T1, houve aumento da $P_{\nabla}O_2$ e P_aCO_2 após titulada a dobutamina, permanecendo elevados até o último momento avaliado (T5) (Tabela 5).

Houve aumento da $P_{\nabla}CO_2$ após titulada a dobutamina quando comparado a T1, porém sem diferença significativa em relação ao valor basal. Após novo desafio volêmico (T5), não houve aumento adicional, porém estatisticamente superior aos valores basais e T1 (Tabela 5).

Não houve diferenças estatisticamente significativas seja comparado com valor basal ou entre momentos para as variáveis hemogasométricas HCO_3^- ; BE_{ecf} e SaO_2 . Os valores de $S_{\nabla}O_2$ apresentaram aumento em relação aos valores basais após titulada a infusão de dobutamina (T4), permanecendo elevados após novo desafio volêmico (T5). Nestes momentos os valores de $S_{\nabla}O_2$ foram diferentes aos valores observados em T1 (Tabela 5).

Tabela 5 - Valores de potencial hidrogeniônico arterial e venoso misto (pH_a e pH_∇); pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂); pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto (P_∇O₂); pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂); pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso misto (P_∇CO₂), bicarbonato arterial e venoso misto (HCO₃⁻ a e HCO₃⁻ ∇), déficit de bases no líquido extracelular arterial e venoso misto (BE_{ecf} a e BE_{ecf} ∇) e saturação arterial e venosa mista de oxigênio (S_aO₂ e S_∇O₂) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio

	Tempo (min)					
	Basal (n=8)	T1 (n=8)	T2 (n=2)	T3	T4 (n=8)	T5 (n=6)
pH (a)	7,36 a	7,36 a	7,35		7,34 ab	7,32 *b
	± 0,06	± 0,06	± 0,02		± 0,06	± 0,07
pH (∇)	7,33	7,31	7,32		7,31	7,31
	± 0,04	± 0,05	± 0,01		± 0,05	± 0,10
P_aO₂	169,00	196,88	110,50		167,88	193,17
(mmHg)	± 62,12	± 55,51	± 14,85		± 68,10	± 5,47
P_∇O₂	38,25 a	38,88 a	39,00		45,88 *b	48,33 *b
(mmHg)	± 2,25	± 3,44	± 1,41		± 3,87	± 5,47
P_aCO₂	44,08 a	44,49 a	51,40		50,95 *b	50,90 *b
(mmHg)	± 3,38	± 2,69	± 0,42		± 4,64	± 3,53
P_∇CO₂	52,88 ab	51,33 a	56,00		56,81 bc	58,05 *c
(mmHg)	± 3,05	± 3,67	± 1,70		± 2,86	± 3,30
HCO₃⁻ (a)	24,70	24,65	27,20		26,90	25,72
(mmol/L)	± 4,21	± 3,74	± 1,70		± 4,16	± 4,16
HCO₃⁻ (∇)	27,69	28,26	28,00		28,16	26,17
(mmol/L)	± 2,77	± 3,68	± 1,56		± 4,17	± 2,87
BE_{ecf} (a)	-0,09	-0,15	2,05		1,66	0,33
(mmol/L)	± 4,70	± 4,26	± 1,91		± 4,50	± 4,75
BE_{ecf} (∇)	0,88	0,73	2,45		2,39	0,57
(mmol/L)	± 5,07	± 4,13	± 1,63		± 4,49	± 3,77
S_aO₂	98,95	99,04	97,85		98,53	99,08
(%)	± 1,13	± 1,29	± 0,78		± 1,58	± 1,03
S_∇O₂	67,38 a	67,21 *b	68,25		75,79 *c	77,33 *c
(%)	± 4,84	± 6,63	± 1,34		± 4,37	± 6,96

Valores apresentados como média ± DP.

Momentos: Basal; imediatamente após primeiro ou segundo ou terceiro desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos (T1; T2 e T3, respectivamente); imediatamente após estabilização da PAM com infusão de dobutamina (T4); imediatamente após desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos após T4 (T5). * Diferença em relação ao Basal. Letras diferentes demonstram diferenças entre tempos.

Não houve diferença no valor de Hb em todos os momentos avaliados quando comparado ao valor basal. Porém após o emprego da dobutamina (T4) houve aumento em relação a T1, retornando a valores semelhantes a T1, Basal e T4 após novo desafio volêmico (T5) (Tabela 6).

O CaO_2 aumentou após titulada a dobutamina (T4) em relação ao valor basal e a T1. Após novo desafio volêmico houve redução dos valores, retornando a valores semelhantes a o Basal e T1.

Houve aumento do IDO_2 após titulada a dobutamina (T4) em relação ao valor basal e a T1. Após novo desafio volêmico houve redução dos valores, retornando a valores semelhantes a o Basal, T1 e T4 (Tabela 6).

Quando comparado ao valor basal e a T1, houve redução da TEO_2 após administrada a dobutamina (T4), permanecendo superior ao valor basal e a T1 após novo desafio volêmico (T5) (Tabela 6).

Tabela 6 - Valores de hemoglobina arterial (Hb); conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2); índice de transporte de oxigênio (IDO_2) e taxa de extração de oxigênio (TEO_2) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos com solução Ringer com lactato de sódio

	Tempo (min)					
	Basal	T1	T2	T3	T4	T5
Hb	9,5 ab	8,0 a	7,7		10,9 b	9,6 ab
(g/dL)	± 1,13	± 0,92	± 0,47		± 1,78	± 1,39
CaO_2	13,17 a	11,18 a	10,40		14,87 *b	13,35 a
(mL/dL)	± 1,43	± 1,21	± 0,74		± 2,30	± 1,62
IDO_2	602,77 a	550,59 a	715,88		845,28 *b	638,06 ab
(mL/min/kg)	± 78,56	± 106,19	± 19,93		± 184,38	± 120,90
TEO_2	33,71 a	34,88 a	31,38		24,82 *b	24,49 *b
(%)	± 4,41	± 5,79	± 0,61		± 4,58	± 6,62

Valores apresentados como média ± DP.

Momentos: Basal; imediatamente após primeiro ou segundo ou terceiro desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos (T1; T2 e T3, respectivamente); imediatamente após estabilização da PAM com infusão de dobutamina (T4); imediatamente após desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos após T4 (T5). * Diferença em relação ao Basal. Letras diferentes demonstram diferenças entre tempos.

5.3 Fase II – Jejum hídrico durante as 14 horas antecedentes a execução do estudo associado a pneumoperitônio

Similar ao observado na fase I, todos os animais estavam hipotensos em T_{Basal}, apresentando PAM inferior a 51 mmHg. Além disso, todos os animais apresentavam PVC inferior a 5 mmHg.

Dos oito animais submetidos ao primeiro desafio volêmico (T1), dois apresentaram um aumento do DC superior a 15%, portanto, considerados como responsivos. Destes, somente um foi submetido a uma nova expansão volêmica (T2), sendo o mesmo considerado não responsivo. O outro animal apresentou valor de PAM de 70 mmHg, desta forma, não foi realizado a administração da dobutamina (T4). Não houve nenhum animal submetido ao terceiro desafio volêmico (T3). Após os dois desafios volêmicos (T1 e T2), iniciou-se a infusão contínua de dobutamina para que a PAM permanecesse, por no mínimo 15 minutos, entre 65 a 75 mmHg, sem que fosse incrementada ou mudada a taxa de infusão. Do total de cinco animais, quatro foram submetidos a um novo desafio, sendo 2 considerados responsivos. O animal que não foi submetido ao desafio volêmico apresentava PaO₂ de 56 mmHg, e foi interrompido o protocolo experimental a fim de preservar a integridade física do mesmo.

Não houve diferenças estatisticamente significativas seja comparado com valor basal ou entre momentos para as variáveis hemodinâmicas FC, IC, IS. (Tabela 7).

Os valores de PAS, PAM e PAD aumentaram após titulada a dobutamina (T4), permanecendo maiores que os valores basais em T5 e T6. Nestes tempos acima citados os valores de PAS, PAM e PAD também foram superiores aos obtidos após a instituição do pneumoperitônio (Pneumo), e o primeiro desafio volêmico (T1) (Tabela 7).

Após retirado o pneumoperitônio, houve aumento do IRVS em relação aos valores basais, após pneumoperitônio de 12 mmHg e primeiro desafio volêmico (Tabela 7).

Houve aumento de 363% da pressão venosa central após instituído pneumoperitônio ($0,00 \pm 0,53$ para $3,63 \pm 2,83$), ocorrendo novo aumento de 189% após o primeiro desafio volêmico (T1) ($3,63 \pm 2,83$ para $10,50 \pm 3,07$). Aumento adicional ocorreu após novo desafio volêmico após titulada a dobutamina (T5), com posterior redução após retirado o pneumoperitônio (T6) (Tabela 7).

Tabela 7 - Valores de frequência cardíaca (FC); índice cardíaco (IC); índice sistólico (IS); pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD, respectivamente); índice de resistência vascular sistêmica (IRVS); variação da pressão de pulso manual ($\Delta pp_{\text{manual}}$); variação da pressão sistólica manual ($\Delta ps_{\text{manual}}$) e pressão venosa central (PVC) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos submetidos a pneumoperitônio 12mmHg

(Continua)

	Tempo (min)						
	Basal (n=8)	PNP (n=8)	T1 (n=8)	T2 (n=1)	T4 (n=5)	T5 (n=4)	T6 (n=7)
FC	37	35	35	39	36	37	34
(bat/min)	$\pm 2,67$	$\pm 3,12$	$\pm 3,29$	± 0	$\pm 1,64$	$\pm 2,52$	$\pm 2,94$
IC	39,19	39,40	43,93	45,55	42,43	47,30	36,94
(mL/kg/min)	$\pm 17,61$	$\pm 8,54$	$\pm 9,87$	± 0	$\pm 2,31$	$\pm 2,90$	$\pm 7,21$
IS	1,23	1,12	1,22	1,17	1,19	1,30	1,09
(mL/kg/bat)	$\pm 0,20$	$\pm 1,12$	$\pm 1,22$	± 0	$\pm 1,19$	$\pm 1,30$	$\pm 1,09$
PAS	72	72 ab	82 a	78	87 * bc	100 *c	89 *bc
(mmHg)	$\pm 9,68$	$\pm 10,56$	$\pm 5,58$	± 0	$\pm 4,77$	$\pm 8,10$	$\pm 10,86$
PAM	50	54 a	63 *ab	60	74 * bc	83 *c	73 *bc
(mmHg)	$\pm 7,56$	$\pm 7,09$	$\pm 7,37$	± 0	$\pm 1,87$	$\pm 7,09$	$\pm 11,92$
PAD	38	43 a	51 *ab	46	63 *bc	69 *c	60 *b
(mmHg)	$\pm 6,98$	$\pm 6,26$	$\pm 8,58$	± 0	$\pm 4,16$	$\pm 6,38$	$\pm 11,48$

(Conclusão)

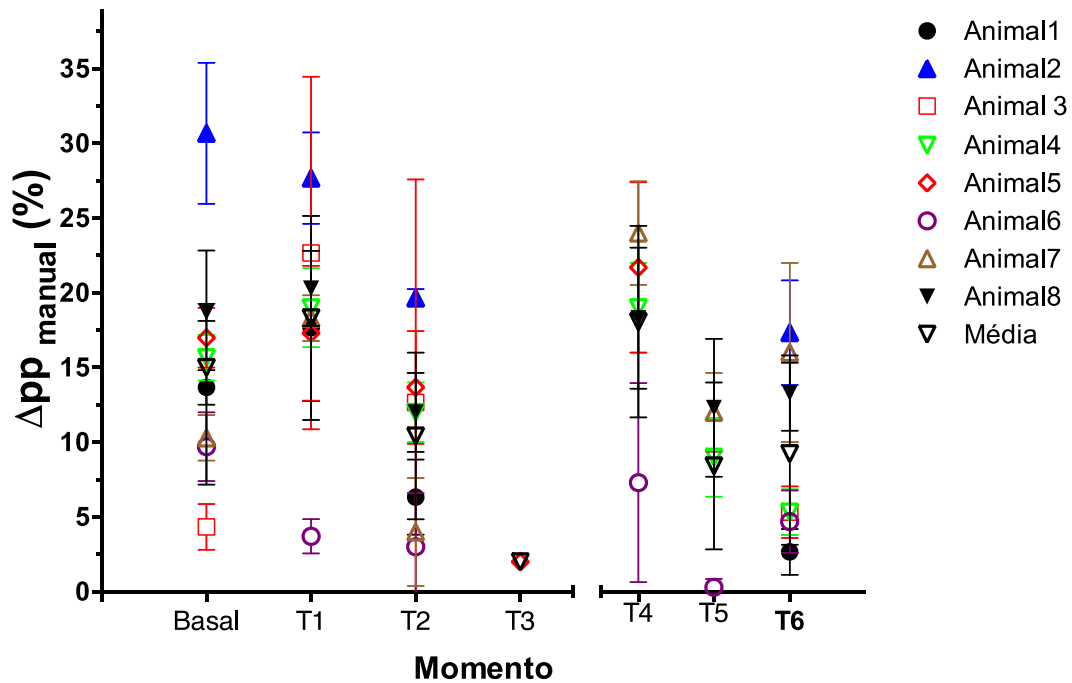
	Tempo (min)						
	Basal (n=8)	PNP (n=8)	T1 (n=8)	T2 (n=1)	T4 (n=5)	T5 (n=4)	T6 (n=7)
IRVS	90,98	108,55	103,08	89,47	123,01	116,54	150,25
[(dinas*seg]/cm ⁵)	±19,58	± 38,25	± 20,82	± 0	± 8,21	± 13,03	± 29,46
Δpp_{manual}	15,00	18,33	10,42	2	18,07	8,42	9,24
(%)	± 7,83	± 6,83	± 5,59	± 0	± 6,41	±5,59	± 6,09
Δps_{manual}	7,08	11,33 a	7,96 a	2,33 a	8,73 a	7,00 a	5,44 b
(%)	±2,30	± 5,30	± 2,54	± 0	± 1,61	± 0,94	± 1,76
PVC	0,00 a	3,63 *b	10,50 *c	9,00	8,80 *c	14,25 *d	5,14 *b
(mmHg)	± 0,53	± 2,83	± 3,07	± 0	± 2,49	± 1,71	± 2,12

Valores apresentados como média ± DP.

Momentos: Basal; 15 minutos após instituído pneumoperitônio de 12 mmHg; (PNP); imediatamente após primeiro ou segundo ou terceiro desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos (T1; T2); imediatamente após estabilização da PAM com infusão de dobutamina (T4); imediatamente após desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos após T4 (T5) e 15 minutos após término do pneumoperitônio. (T6). * Diferença em relação ao Basal. Letras diferentes demonstram diferenças entre tempos.

Os valores da variação da pressão de pulso e pressão sistólica obtidos da forma manual apresentaram grande variação durante ciclos respiratórios consecutivos (Figura 8). Apesar do valor da variação da pressão de pulso manual ($\Delta pp_{\text{manual}}$) demonstrar tendência de redução após primeiro desafio volêmico (T1), os mesmos apresentaram grande desvio padrão entre os valores médios calculados, não apresentando, portanto, diferença estatística (Figura 8).

Figura 8 - Valores individuais de variação da pressão de pulso manual obtidos em 08 equinos anestesiados com isoflurano e submetidos a pneumoperitônio de 12 mmHg. Valores apresentados como média \pm DP



Os valores de Δpp , PVC e PAM, imediatamente antes da expansão volêmica, além da responsividade ao desafio volêmico (aumento do DC igual ou maior a 15%) podem ser observados, de forma comparativa, na tabela 4. Se determinarmos o valor de 17% como valor de corte para Δpp , como na fase I, observa-se uma sensibilidade de 1,0 e especificidade de 0,58 excluindo os momentos sob o uso de dobutamina; e sensibilidade de 0,5 e especificidade de 0,69 incluindo a dobutamina (Tabela 8).

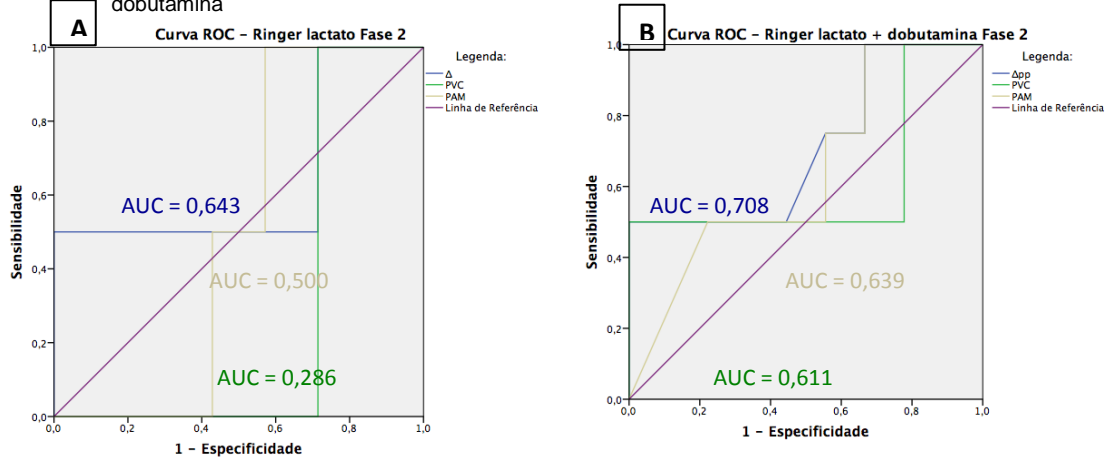
Tabela 8 - Valores de variação da pressão de pulso (Δpp); pressão venosa central (PVC); pressão arterial média (PAM) e aumento do débito cardíaco (DC) em oito cavalos anestesiados com isoflurano com pneumoperitônio durante desafios volêmicos

	Tempo (min)			
	Δpp	PVC	PAM	DC > 15%
	17,67	3	63	0
	27,67	2	53	1
	22,67	5	64	0
	19,00	1	55	0
	17,30	2	57	1
	3,70	1	52	0
Cristalóide	18,30	6	43	0
(15 mL/kg em 15 min)	20,30	9	48	0
	13,67	8	69	0
	Após Titulada Dobutamina			
	9,00	7	72	0
	0,30	7	75	0
	12,00	11	72	1
	12,3	12	75	1

0: aumento do DC inferior a 15% ; 1: aumento do DC superior a 15%

Com o uso da curva ROC, observou-se AUC de 0,65, 0,50 e 0,29 para as variáveis Δpp , PAM e PVC, respectivamente, nos momentos T1 e T2. Quando inclusos os dados do momento T5, observa-se AUC de 0,71, 0,64 e 0,61 para as variáveis Δpp , PAM e PVC, respectivamente. Além disso, os valores de ΔPP superiores a 17% possuem sensibilidade de 50% e especificidade de 44,4%. O aumento no valor de ΔPP resulta em aumento de especificidade, porém sem melhora na sensibilidade (Figura 9, B). Quando se retira os valores de ΔPP obtidos após titulada a dobutamina que foram submetidos ao desafio volêmico, não houve alteração na sensibilidade, mas uma pequena perda de especificidade (Figura 9, A).

Figura 9 - Curva ROC da variação da pressão de pulso (Δpp) e pressão venosa central (PVC) em oito cavalos anestesiados com isoflurano submetidos a pneumoperitônio de 12 mmHg durante desafios volêmicos sem dobutamina. A - Valores somente dos dois primeiros desafios volêmicos. B - Valores de T1 e T2 e incluso o desafio volêmico após dobutamina



Coordenadas da Curva

Variável	Positiva se Maior ou Igual que ^a	Sensibilidade	1 - Especificidade
Δpp	2,7	1	1
	8,685	1	0,857
	15,485	1	0,714
	17,485	0,5	0,714
	17,985	0,5	0,571
	18,65	0,5	0,429
	19,65	0,5	0,286
	21,485	0,5	0,143
	25,17	0,5	0
28,67	0	0	
PVC	0	1	1
	1,5	1	0,714
	2,5	0	0,714
	4	0	0,571
	5,5	0	0,429
	7	0	0,286
	8,5	0	0,143
10	0	0	
PAM	42	1	1
	45,5	1	0,857
	50	1	0,714
	52,5	1	0,571
	54	0,5	0,571
	56	0,5	0,429
	60	0	0,429
	63,5	0	0,286
	66,5	0	0,143
70	0	0	

Coordenadas da Curva

Variável	Positiva se Maior ou Igual que ^a	Sensibilidade	1 - Especificidade
Δpp	-0,7	1	1
	2	1	0,889
	6,35	1	0,778
	11,335	1	0,667
	15,485	1	0,556
	17,485	0,5	0,556
	17,985	0,5	0,444
	18,65	0,5	0,333
	19,65	0,5	0,222
	21,485	0,5	0,111
25,17	0,5	0	
28,67	0	0	
PVC	0	1	1
	1,5	1	0,778
	2,5	0	0,778
	4	0	0,667
	5,5	0	0,556
	6,5	0	0,444
	7,5	0	0,222
8,5	0	0,111	
10	0	0	
PAM	42	1	1
	45,5	1	0,889
	50	1	0,778
	52,5	1	0,667
	54	1	0,556

	54	0,75	0,667
	56	0,75	0,556
	60	0,5	0,556
PAM	63,5	0,5	0,444
	66,5	0,5	0,333
	70,5	0,5	0,222
	73,5	0,25	0,111
	76	0	0

As variáveis hemodinâmicas foram separadas em dois grupos de acordo com a responsividade volêmica na tabela 9. Porém não houve diferença significativa entre responsivos, não responsivos e todos para nenhum dos parâmetros avaliados.

Tabela 9 - Variáveis hemodinâmicas e marcadores hemodinâmicos em cavalos anestesiados com isoflurano fluido responsivos e não responsivos sem titulada a dobutamina (A) ou incluso a dobutamina (B)

				(Continua)
				Valor p
				$\Delta DC > 15\%$
A.	Todos (n=09)	Sim (n=02)	Não (n=07)	
FC	36	37	36	
(bat/min)	(33,00; 36,00)	(34,25; 38,75)	(34,00; 36,00)	0,9540
IC	44,75	41,21	44,75	
(mL/kg/min)	(35,20; 47,22)	(38,20; 44,21)	(34,93; 47,10)	0,9999
PAM	55	55	55	
(mmHg)	(52,00; 63,00)	(54,00; 56,00)	(50,00; 63,50)	0,9999
IRVS	93,30	104,42	93,30	
([dinas*seg]/cm ⁵)	(89,54; 111,36)	(98,74; 110,09))	(89,19; 105,66)	0,9757
$\Delta pp_{\text{manual}}$	18,33	22,50	18,33	
(%)	(17,33; 20,33)	(19,92; 25,08)	(15,67; 19,67)	0,8335
$\Delta ps_{\text{manual}}$	9,00	12,83	9,00	
(%)	(7,67 11,00)	(11,92; 13,75)	(7,00; 10,00)	0,3915

A.	Todos (n=09)	$\Delta DC > 15\%$		(Conclusão)
		Sim (n=02)	Não (n=07)	Valor p
PVC (mmHg)	3,00 (2,00; 6,00)	2,00 (2,00; 2,00)	5,00 (2,00; 7,00)	0,6592
B.	Todos (n=13)	Sim (n=04)	Não (n=09)	
FC (bat/min)	36 (33,00; 37,00)	36 (35,00; 38,00)	36 (33,00; 36,00)	0,7257
IC (mL/kg/min)	43,28 (36,59; 46,25)	41,21 (38,20; 44,21)	44,75 (36,59; 46,25)	0,8296
PAM (mmHg)	63 (53,00; 72,00)	65 (56,00; 72,25)	63 (52,00; 69,00)	0,7322
IRVS ([dinas*seg]/cm ⁵)	111,36 (93,07; 116,31)	116,04 (110,09; 118,05)	99,96 (89,54; 113,37)	0,6399
$\Delta pp_{\text{manual}}$ (%)	18,33 (17,33; 20,33)	21,17 (18,08; 24,92)	18,33 (13,67; 19,00)	0,5437
$\Delta ps_{\text{manual}}$ (%)	9,00 (7,67; 11,00)	11,17 (10,42; 12,17))	8,67 (7,00; 9,00)	0,2864
PVC (mmHg)	6,00 (2,00; 8,00)	6,50 (2,00; 11,25)	6,00 (3,00; 7,00)	0,8187

Valores expressos em mediana, primeiro e terceiro interquartil. $p > 0,05$ valores na mesma linha não difere estaticamente no teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Não houve diferenças estatisticamente significativas seja comparado com valor basal ou entre momentos para as variáveis respiratórias f e $V_{t_{\text{exp}}}$. Os valor de P_{plato} e aumentou em relação ao valor basal após instituído o pneumoperitônio (PNP), permanecendo superior ao valor basal até que fosse retirado a hiperdistensão abdominal, em T6. Enquanto o IC_{stat} reduziu nos mesmo momentos acima descritos para P_{plato} (Tabela 10).

Tabela 10 - Valores de frequência respiratória (f); volume corrente expiratório ($V_{t_{exp}}$); pressão de platô (Pplato) e índice de complacência estática (ICstat) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos submetidos a pneumoperitônio 12mmHg

	Tempo (min)						
	Basal (n=8)	PNP (n=8)	T1 (n=8)	T2 (n=1)	T4 (n=5)	T5 (n=4)	T6 (n=7)
f	7	7	7	8	7	7	7
(rpm)	± 0,35	± 0,53	± 0,53	-	± 0,71	± 0,50	± 0,58
$V_{t_{exp}}$	14,50	14,68	14,46	13,94	14,56	14,68	14,58
(mL/kg)	± 0,75	± 0,99	± 0,75	-	± 1,10	± 0,54	± 1,02
Pplato	26	35 *ab	37,38* ab	32	35,80 *ab	36,75*ab	30,00 b
(cmH ₂ O)	± 2,14	± 5,07	± 4,66	-	± 4,44	± 4,86	± 2,71
ICstat	0,77	0,53 *ab	0,49* ab	0,52	0,52 *ab	0,51 *ab	0,66 b
(mL/cmH ₂ O/kg)	± 0,12	± 0,09	± 0,07	-	± 0,05	± 0,07	± 0,11

Valores apresentados como média ± DP.

Momentos: Basal; 15 minutos após instituído pneumoperitônio de 12 mmHg; (PNP); imediatamente após primeiro ou segundo ou terceiro desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos (T1; T2); imediatamente após estabilização da PAM com infusão de dobutamina (T4); imediatamente após desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos após T4 (T5) e 15 minutos após término do pneumoperitônio. (T6). * Diferença em relação ao Basal.

Não houve diferenças estatisticamente significativas seja comparado com valor basal ou entre momentos para as variáveis hemogasométricas pH (arterial e venosa mista), PaO₂, HCO₃⁻ (arterial e venoso misto) e BE_{ecf} (arterial e venoso misto) (Tabela 11).

Não houve diferença estatisticamente significativa comparado com valor basal de P_vO₂. Após último desafio volêmico (T5), o valor foi superior ao valor após instituído o pneumoperitônio (PNP) e semelhante após titulada a dobutamina (T4) (Tabela 11).

Houve aumento do valor de PaCO₂ após titulada a dobutamina (T4) comparando ao valor basal, permanecendo superior após novo desafio volêmico (T5). O valor observado em T4 foi superior ao PNP e semelhante a T5 (Tabela 11).

A $P_{\nabla}CO_2$ aumentou em relação ao valor basal após instituído o pneumoperitônio (PNP), permanecendo superior até a retirada da hiperdistensão abdominal (T6). O valor observado após o último desafio volêmico (T5) foi superior a Basal e PNP, mas sem diferença quando comparado a T4 (Tabela 11).

Tabela 11 - Valores de potencial hidrogeniônico arterial e venoso misto (pH_a e pH_∇); pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂); pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto (P_∇O₂); pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂); pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso misto (P_∇CO₂), bicarbonato arterial e venoso misto (HCO₃⁻ a e HCO₃⁻ ∇), déficit de bases no líquido extracelular arterial e venoso misto (BE_{ecf} a e BE_{ecf} ∇) e saturação arterial e venosa mista de oxigênio (SaO₂ e S_∇O₂) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos submetidos a pneumoperitônio 12mmHg

(Continua)

	Tempo (min)						
	Basal (n=8)	PNP (n=8)	T1 (n=8)	T2 (n=1)	T4 (n=5)	T5 (n=4)	T6 (n=7)
pH (a)	7,38	7,37	7,36	7,39	7,35	7,33	7,37
	± 0,04	± 0,05	± 0,05	-	± 0,04	± 0,05	± 0,03
pH (∇)	7,34	7,33	7,30	7,32	7,32	7,28	7,33
	± 0,04	± 0,05	± 0,04	-	± 0,05	± 0,05	± 0,03
P_aO₂	197,88	146,50	125,25	76,00	135,40	147,00	118,71
(mmHg)	± 57,98	± 73,64	± 67,21	-	± 88,82	± 79,81	± 74,55
P_∇O₂	41,50 ab	36,88 ab	36,63a	35,00	41,60 ab	45,00 b	37,00 ab
(mmHg)	± 4,34	± 3,72	± 3,85	-	± 3,85	± 2,45	± 6,48
P_aCO₂	41,56 a	45,30 a	46,54	48,40	51,80 *b	51,00 *ab	48,00
(mmHg)	± 3,38	± 4,18	± 3,70	-	± 4,07	± 4,47	± 3,85
P_∇CO₂	47,95 a	53,78 *b	56,26 *bc	60,60	57,66 *bc	60,23 *c	54,43*bc
(mmHg)	± 1,97	± 4,42	± 3,02	-	± 2,59	± 1,92	± 3,85
HCO₃⁻ (a)	24,05	25,84	25,45	28,40	27,82	26,28	26,81
(mmol/L)	± 3,29	± 3,60	± 2,98	-	± 3,94	± 3,82	± 3,01

(Conclusão)

	Tempo (min)						
	Basal (n=8)	PNP (n=8)	T1 (n=8)	T2 (n=1)	T4 (n=5)	T5 (n=4)	T6 (n=7)
HCO₃⁻ (∇)	25,48	27,35	26,96	30,10	28,78	27,53	28,01
(mmol/L)	± 3,32	± 3,67	± 3,31	-	± 3,69	± 3,85	± 3,19
BE_{ecf} (a)	-0,45	1,11	0,56	3,80	2,62	1,00	1,97
(mmol/L)	± 3,54	± 3,83	± 3,36	-	± 4,14	± 4,18	± 3,12
BE_{ecf} (∇)	0,35	1,91	1,19	4,30	3,12	1,40	2,49
(mmol/L)	± 3,58	± 3,94	± 3,60	-	± 4,06	± 4,27	± 3,11

Valores apresentados como média ± DP.

Momentos: Basal; 15 minutos após instituído pneumoperitônio de 12 mmHg; (PNP); imediatamente após primeiro ou segundo ou terceiro desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos (T1; T2); imediatamente após estabilização da PAM com infusão de dobutamina (T4); imediatamente após desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos após T4 (T5) e 15 minutos após término do pneumoperitônio. (T6). * Diferença em relação ao Basal. Letras diferentes demonstram diferenças entre tempos.

Houve redução de 13,5% no valor de Hb após o primeiro desafio volêmico, sendo este valor somente estatisticamente significativo em relação ao valor basal (Tabela 12).

O CaO₂ diminuiu estatisticamente significativo após o primeiro desafio volêmico, permanecendo inferior aos valores basais por todo os demais momentos (Tabela 12).

Houve redução do IDO₂ após retirado pneumoperitônio (T6) em relação ao valor basal (Tabela 12).

Não houve diferenças estatisticamente significativas seja comparado com valor basal ou entre momentos para a variável TEO₂ (Tabela 12).

Tabela 12 - Valores de hemoglobina arterial (Hb); conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂); índice de transporte de oxigênio (IDO₂) e taxa de extração de oxigênio (TEO₂) em oito cavalos anestesiados com isoflurano durante desafios volêmicos submetidos a pneumoperitônio 12mmHg

	Tempo (min)						
	Basal (n=8)	PNP (n=8)	T1 (n=8)	T2 (n=1)	T4 (n=5)	T5 (n=4)	T6 (n=7)
Hb	10,29	9,29	8,04 *	6,00	9,27	8,75	8,81
(g/dL)	± 1,15	± 0,84	± 1,00	-	± 1,42	± 0,88	± 0,98
CaO₂	14,33	12,67	10,76 *	7,84	12,31	11,83 *	11,59 *
(mL/dL)	± 1,54	± 0,98	± 0,95	-	± 2,05	± 0,74	± 1,23
IDO₂	629,59	499,39	453,39	357,15	521,94	558,28	430,49 *
(mL/min/kg)	± 164,09	± 118,13	± 108,10	-	± 88,04	± 13,11	± 109,93
TEO₂	28,98	35,74	37,04	36,69	27,63	26,31	34,09
(%)	± 4,70	± 6,84	± 7,09	-	± 1,78	± 3,25	± 10,10

Valores apresentados como média ± DP.

Momentos: Basal; 15 minutos após instituído pneumoperitônio de 12 mmHg; (PNP); imediatamente após primeiro ou segundo ou terceiro desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos (T1; T2); imediatamente após estabilização da PAM com infusão de dobutamina (T4); imediatamente após desafio volêmico com Ringer com Lactato de sódio a 15 mL/kg em 15 minutos após T4 (T5) e 15 minutos após término do pneumoperitônio. (T6).

6 DISCUSSÃO

Nas condições do presente estudo, a variação da pressão de pulso não se confirmou como índice de responsividade volêmica, como observado em estudos com suínos (OLIVEIRA et al., 2009), no homem (AULER et al., 2008b) e cães (BERKENSTADT et al., 2004). Com o modelo experimental adotado, o não incremento do débito cardíaco após desafio hídrico em grande parte dos animais demonstrou que os mesmos, provavelmente, não se encontravam na porção pré-carga dependente da curva de Frank-Starling.

No estudo piloto realizado em 4 animais, o emprego da solução de hidroxietilamido (130/0,4; 5mL/kg durante 15 minutos) nos dois desafios volêmicos (T1 e T2) resultou em aumento de 54% da PAM, sem que houvesse aumento significativo no IC, sendo este aumento atribuído, principalmente, ao aumento de 57% do IRVS. Resultados que diferem em estudo realizado com equinos anestesiados com sevoflurano, no qual Ohta et al. (2012) observaram aumento do DC, redução da resistência vascular sistêmica e manutenção dos valores de PAM em torno de 55mmHg com o emprego a partir de 10 mL/kg da mesma solução empregada neste estudo. Portanto, a mudança para a solução de Ringer com Lactato de Sódio para os desafios volêmicos foi realizada para que não houvesse alteração na dinâmica vascular, e por consequência na variação da pressão de pulso e pressão venosa central.

Ao término da fase de preparação dos animais (30 minutos da indução; TBasal), todos os animais apresentaram hipotensos, com valores de PAM inferior a 54 mmHg. Além disso, todos os animais apresentavam PVC inferior a 5 mmHg, o que corrobora em demonstrar que o modelo de restrição hídrica de 14 horas empregado resultou em certo grau de hipovolemia. Houve aumento médio de 13,5% do hematócrito após as 14 h de restrição hídrica, em ambas as fases do estudo.

Não houve aumento do valor de FC durante a anestesia, mesmo em condições de hipotensão (PAM < 54mmHg), em ambas as fases do estudo. Em

situações de hipotensão, o reflexo barorreceptor é conhecido por aumentar a FC em animais normais. Este reflexo pode ter sido atenuado pela 1,2 ou 1 CAM utilizadas no presente estudo, na fase I e II respectivamente (STEFFEY et al., 1977).

Os animais mantiveram plano anestésico superficial, com presença de reflexo palpebral nas duas fases I e II, com a fração expirada de isoflurano empregada de 1,6% e 1,2% respectivamente. A infusão de lidocaína, utilizada na fase II do estudo, foi necessária para a redução da fração expirada de isoflurano para 1,2%, e mantido plano anestésico suficiente para permitir a execução do estudo. A redução da PAM induzida pelo aumento na ET_{ISO} é atribuída às propriedades vasodilatatórias do isoflurano e à diminuição no tônus simpático ocasionado pelo agente anestésico inalatório, sendo este efeito dose dependente (STEFFEY et al., 1977). Portanto, por se encontrarem em plano superficial, a hipotensão pode ter sido resultado de outros fatores, tais como hipovolemia, redução da contratilidade e redução do retorno venoso, determinados pelo uso do isoflurano (GROSENBAUGH; MUIR, 1998; WAGNER, 2008), emprego da ventilação mecânica e posicionamento em decúbito dorsal (DE VRIES et al., 2009).

A vasodilatação associada, principalmente, a depressão cardíaca com o emprego do isoflurano poderia resultar em deslocamento da curva de Frank-Starling para a direita, resultando na não pré-carga dependência ventricular. Porém, existem vários estudos avaliando a ΔPP com concentração expirada de isoflurano superior a utilizada neste estudo (BLIACHERIENE et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2009). Em estudo recente, o emprego de concentrações de isoflurano até 1,25 CAM não resultou em mudanças nos valores de ΔPP ou ΔPS antes ou após a hemorragia em suínos (OSHIRO et al., 2015). Portanto, acredita-se que os valores de ET_{ISO} empregados no presente estudo não tenham influenciado a capacidade da ΔPP ou ΔPS como índices preditores de responsividade volêmica.

Não existem estudos, até a presente data, que avaliam a ΔPP em equinos como preditor de responsividade a fluidoterapia, assim como estudos que avaliam qual o volume corrente ideal para ser utilizado. Portanto, foi utilizado o volume comumente empregado na prática clínica, assim como utilizado em outros estudos

deste grupo de pesquisa. O volume corrente foi mantido constante (14 mL/kg) durante todo o experimento, com os animais sob o bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio previamente as mensurações, a fim de promover um relaxamento muscular adicional e prevenir a assincronia entre paciente e ventilador. Mudanças no volume corrente e/ou situações onde os pacientes apresentem esforços respiratórios espontâneos, em assincronia com os movimentos respiratórios mandatórios determinados pelo ventilador, podem alterar a pressão intrapleural e, por consequência, o retorno venoso, resultando em valores não confiáveis de ΔPP (JARDIN et al., 1985; DE BACKER et al., 2005; KIM; PINSKY, 2008).

A frequência respiratória (e consequentemente o volume-minuto) limitada em até 8 movimentos/minuto no presente estudo resultou em valores de $ETCO_2$ dentro de valores fisiologicamente normais (35 – 45 mmHg), porém houve hipercardia discreta ($PaCO_2$ entre 42 e 54 mmHg) na maioria dos animais, enquanto um animal apresentou hipercardia moderada ($PaCO_2$ entre 55 e 60 mmHg). Como não houve aumento do volume-minuto para normalizar os níveis da $PaCO_2$, os animais também apresentaram acidemia (pH entre 7,19 e 7,44) durante o estudo. Elevações discretas na $PaCO_2$ (de 40 para 52 mmHg) causam um aumento no IC / FC concomitantemente à diminuição no IRVS (MAS et al., 2000). Portanto pode ter havido algum grau de estimulação cardiovascular secundária à hipercapnia nos animais no presente estudo. Porém não foi observado aumento nos valores de FC e IC ou redução no IRVS nos animais que apresentaram maiores valores de $PaCO_2$. A frequência respiratória foi limitada em 8 movimentos/minuto mesmo com valores aumentados de $PaCO_2$, pois aumentos excessivos na frequência respiratória podem diminuir o tempo expiratório a ponto de não permitir tempo suficiente para o registro da $PP_{mín}$ (a qual invariavelmente ocorre durante a fase expiratória em indivíduos sob ventilação mecânica). Além disso, o aumento na frequência respiratória diminui a relação frequência cardíaca/frequência respiratória, que está relacionada com piora na performance do ΔPP como preditor de responsividade volêmica (DE BACKER et al., 2009). Neste estudo, a ΔPP se torna não significativa quando a relação FC/f foi inferior a 3,6, enquanto no presente trabalho a mesma foi superior a 5. Porém não existem estudos avaliando esta interação em equinos.

A pressão arterial é comumente sustentada nas anestésias clínicas de equinos com infusão titulada de dobutamina, um agente inotrópico disponível como mistura racêmica. O enantiômero (-) tem efeito agonista α -adrenérgico relativamente potente e fraco β_1 e β_2 -adrenérgico, enquanto o enantiômero (+) apresenta forte ação agonista em receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos e exerce moderada atividade α -adrenérgica. O efeito cardiovascular da dobutamina usada na rotina clínica resulta dos efeitos combinados de cada enantiômero nos vários receptores adrenérgicos (RUFFOLO; YADEN, 1983). A dobutamina foi utilizada no presente estudo, após o animal ser classificado como não responsivo ao desafio volêmico (aumento inferior a 15% do DC). Como agente inotrópico positivo, esperava-se um deslocamento da curva de Frank-Starling para a esquerda, de modo que aumentando a contratilidade o animal considerado anteriormente como não responsivo poderia ser responsivo, apresentado um aumento nos valores de Δ PP (MICHARD et al., 2007). A dobutamina, nas doses utilizadas neste estudo (inferiores a 0,5 μ g/kg/min), aumentou os valores de PAM para 70mmHg, porém sem incremento significativo nos valores de IC e Δ PP, mas com aumento nos valores de IRVS. Resultado similar foi encontrado em estudo com equinos anestesiados com isoflurano e mecanicamente ventilados, no qual infusões de 0,5 e 1,0 μ g/kg/min elevaram os valores médios de PAM de 51 para 67 e 77 mmHg, respectivamente, sem que houvesse aumento do DC (OHTA et al., 2013). Além disso, o aumento observado no valor de Hb após o emprego da dobutamina pode ser devido a dois mecanismos. Primeiramente, a janela de tempo desde a administração do último desafio volêmico, levando a maior passagem de fluido do líquido intravascular para outros compartimentos. Além deste, o incremento observado nos níveis de hemoglobina também pode ser resultado de contração esplênica, comumente observado em fármacos com ação agonista alfa-adrenérgicos (SATO et al., 1995).

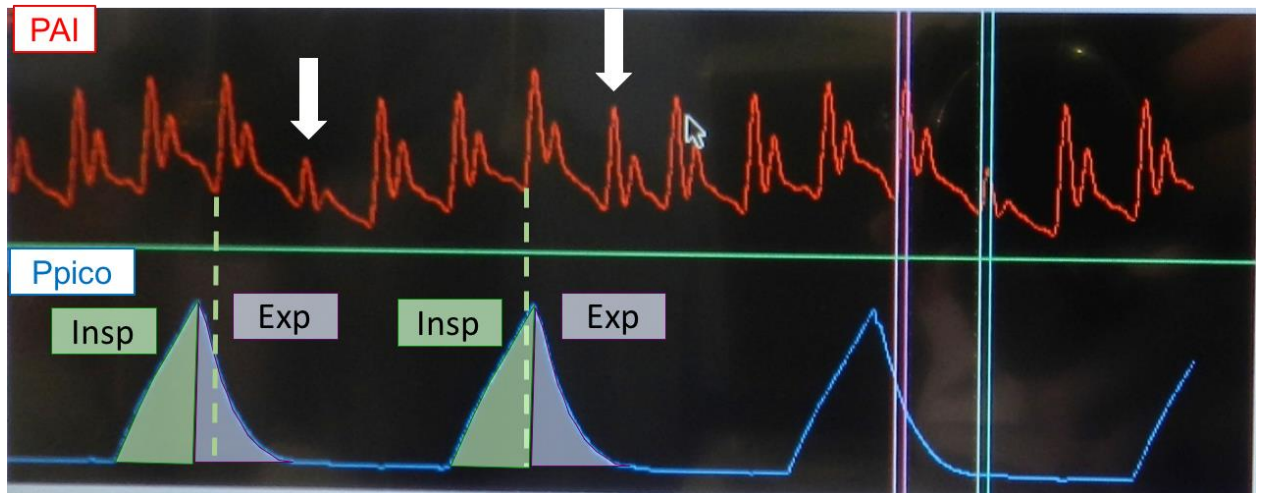
O emprego da dobutamina nas doses utilizadas neste estudo piora a sensibilidade do Δ PP avaliado pela curva ROC, o que difere de estudo em cães anestesiados com pentobarbital, no qual não foi observada piora na variação da

pressão de pulso como preditor de responsividade volêmica com o emprego deste fármaco na taxa de $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (KIM; PINSKY, 2008).

Os valores médios de ΔPP observados tanto na fase I quanto na fase II deste estudo no momento Basal (30 minutos da indução anestésica) foram 18,63 e 15,00, respectivamente; sendo superiores aos observados após mesmo período da indução anestésica em cavalos submetidos a anestesia geral com isoflurano (10,7). Porém neste estudo foi infundida dobutamina para manutenção da pressão arterial > 70 mmHg (FIELDING; STOLBA, 2012). Este achado ajuda a reforçar o fato que o modelo de restrição hídrica promoveu certo grau de hipovolemia.

Os valores tanto da variação da pressão de pulso quanto da variação da pressão sistólica apresentaram grande oscilação durante ciclos respiratórios consecutivos, diferente do observado em estudos com homem (BENDJELID et al., 2004), conforme pode ser verificado na figura 7. Existem duas veias cavas. A cava cranial ou superior que transporta aproximadamente 20% do retorno venoso para o átrio direito e passa simplesmente intratorácica. A cava caudal ou inferior que transporta aproximadamente 80% do retorno venoso e por passar simplesmente pelo abdômen, depende unicamente da pressão intra-abdominal (CHARRON et al., 2006). Schatzmann et al. (1979) sugeriram que em cavalos em decúbito dorsal há compressão da veia cava, podendo esta compressão estar relacionada a pressão exercida pelo conteúdo abdominal. Em outro estudo, os autores sugerem jejum alimentar superior a 12h antes de anestesia geral em cavalos, com o objetivo de tentar reduzir o grau de compressão da veia cava (LERCHE ET AL., 1993). No presente estudo não foi realizado jejum alimentar dos animais, sendo os mesmos submetidos somente a jejum hídrico de 14h. Portanto, o elevado conteúdo abdominal pode ter resultado em maior compressão da cava caudal em ciclos respiratórios consecutivos, ocasionando uma maior variabilidade da ΔPP .

Figura 7 - Variação da curva da pressão arterial invasiva (PAI) em ciclos respiratórios consecutivos observados em um cavalo anestesiado com isoflurano e mecanicamente ventilado



O emprego de pneumoperitônio de 12mmHg não resultou em aumento significativo da ΔPP (22% de aumento) ou ΔPS (60% de aumento), porém resultou em piora na correlação da variação da pressão de pulso com a resposta volêmica, avaliado através da curva ROC da Fase I e II de forma comparativa, tendo redução da AUC de 0,83 para 0,64, respectivamente. Em estudo com suínos anestesiados com propofol e submetidos a modelo de hiperdistensão abdominal com solução de hidroxietilamido até redução de 50% da ICstat, a ΔPP não foi capaz de identificar os animais responsivos a fluidoterapia (DIAZ et al., 2015). No presente estudo houve redução de 31% no valor de ICstat após instituído pneumoperitônio com dióxido de carbono. Em estudo com 11 coelhos anestesiados com isoflurano e mecanicamente ventilados submetidos a hemorragia, o modelo de pneumoperitônio de 10mmHg também não resultou em aumento da ΔPP , mas houve aumento significativo de 56% na ΔPS (BLIACHERIENE et al., 2007). Corroborando com o encontrado em estudos corroborando com estudo avaliando a ΔPS em suínos anestesiados com propofol e submetidos a pneumoperitônio de 12 mmHg, no qual se verificou um aumento neste índice após instituído o pneumoperitônio e redução após desafio volêmico com hidroxietilamido (TOURNADRE et al., 2000).

A principal limitação do presente estudo foi o número relativamente reduzido de desafios volêmicos, uma vez que poucos animais responderam ao primeiro bolus de fluido.

7 CONCLUSÃO

Diante dos resultados encontrados na fase I, embora pareça existir uma correlação entre variação da pressão de pulso e responsividade a fluidoterapia com Ringer com Lactato de sódio em equinos, quando observamos os valores de AUC da curva ROC, há uma limitação quanto a repetibilidade das medidas consecutivas deste parâmetro. Devido ao baixo índice de resposta aos desafios volêmicos, o número amostral foi limitado.

O emprego do pneumoperitônio de 12mmHg (Fase II) piorou o índice preditivo da variação da pressão de pulso na responsividade a fluidoterapia, avaliado pela curva ROC. Portanto, não houve correlação entre a variação de pressão de pulso e a responsividade à expansão volêmica com Ringer com lactato de sódio em equinos anestesiados com isoflurano, utilizando modelo de hiperdistensão abdominal com 12mmHg.

Não houve correlação entre a PAM e PVC e a responsividade à expansão volêmica com Ringer com lactato de sódio em equinos anestesiados com isoflurano, com os modelos utilizados neste estudo.

Além disso, diferente do que ocorre em outras espécies, o emprego da dobutamina, nas doses utilizadas neste estudo, parece interferir na sensibilidade do Δpp , resultando em piora do índice como preditor de responsividade volêmica.

A hipotensão durante a anestesia não deve ser tratada somente com fluidoterapia, uma vez que poucos animais deste estudo responderam com aumento de DC > 15% e não houve aumento da PAM após o desafio volêmico.

Portanto, acredita-se que o uso desta ferramenta seja limitado na espécie equina. Porém, mais estudos são necessários avaliando este índice preditor com outros modelos de hipovolemia, assim como volumes correntes diferentes aos empregados na rotina anestésica de equinos.

REFERÊNCIAS

- AULER, J. O.; GALAS, F.; HAJJAR, L.; SANTOS, L.; CARVALHO, T.; MICHARD, F. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 106, n. 4, p. 1201-1206, 2008a.
- AULER, J. O., JR.; GALAS, F. R.; SUNDIN, M. R.; HAJJAR, L. A. Arterial pulse pressure variation predicting fluid responsiveness in critically ill patients. **Shock**, v. 30 Suppl 1, n., p. 18-22, 2008b.
- BENDJELID, K.; SUTER, P. M.; ROMAND, J. A. The respiratory change in pre-ejection period: a new method to predict fluid responsiveness. **Journal of Applied Physiology**, v. 96, n. 1, p. 337-342, 2004.
- BERKENSTADT, H.; FRIEDMAN, Z.; PREISMAN, S.; KEIDAN, I.; LIVINGSTONE, D.; PEREL, A. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. **British Journal of Anaesthesia**, v. 94, n. 6, p. 721-726, 2005.
- BLIACHERIENE, F.; MACHADO, S.B.; FONSECA, E.B.; OTSUKI, D.; AULER, J.O.C; MICHARD, F. Pulse pressure variation as a tool to detect hypovolemia during pneumoperitoneum. **Acta Anesthesiologica Scandinavica**. v. 51, p. 1268-1272, 2007.
- BOSCAN, P.; STEFFEY, E. P. Plasma colloid osmotic pressure and total protein in horses during colic surgery. **Vet Anaesth Analg**, v. 34, n. 6, p. 408-415, 2007.
- CAVALLARO, F.; SANDRONI, C.; ANTONELLI, M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. **Minerva Anesthesiologica**, v. 74, n. 4, p. 123-135, 2008.
- CHARRON, C.; CAILLE, V.; JARDIN, F.; VIEILLARD-BARON, A. Echocardiographic measurement of fluid responsiveness. **Current Opinion in Critical Care**. v. 12, p. 249-254, 2006.
- DE BACKER, D.; HEENEN, S.; PIAGNERELLI, M.; KOCH, M.; VINCENT, J. L. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 4, p. 517-523, 2005.
- DE BACKER, D.; TACCONE, F.S.; HOLSTEN, R., IBRAHIMI, F.; VINCENT, J.L. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. **Anesthesiology**. V. 100, p. 1092-1097, 2009.
- DE OLIVEIRA, M. A.; OTSUKI, D. A.; NOEL-MORGAN, J.; LEITE, V. F.; FANTONI, D. T.; AULER, J. O.C. JR. A Comparison Between Pulse Pressure Variation and Right End Diastolic Volume Index as Guides to Resuscitation in a Model of Hemorrhagic Shock in Pigs. **Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care**, v. 67, n. 6, p. 1225-1232, 2009.
- DE VRIES A.; BREARLEY J.C.; TAYLOR P.M. Effects of dobutamine on cardiac index and arterial blood pressure in isoflurane-anaesthetized horses under clinical conditions. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.32, n. 4; p. 353-358, 2009.
- DIAZ, F.; ERRANZ, B.; DONOSO, A.; SALOMON, T; CRUCES, P. Influence of tidal volume on pulse pressure variation and stroke volume variation during experimental intra-abdominal hypertension. **BMC Anesthesiology**. v.15, n. 127, p. 1-10, 2015.
- DOHERTY, T. J. Postoperative Ileus: Pathogenesis and Treatment. **Veterinary Clinics of North America-Equine Practice**, v. 25, n. 2, p. 351-+, 2009.
- DRIESSEN, B.; BRAINARD, B. Fluid therapy for the traumatized patient. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 16, n. 4, p. 276-299, 2006.

- FIELDING, C. L.; STOLBA, D. N. Pulse pressure variation and systolic pressure variation in horses undergoing general anesthesia. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 3, p. 372-375, 2012.
- FONSECA, E. B.; OTSUKI, D. A.; FANTONI, D. T.; BLIACHERIEN, F.; AULER, J. O. C. Comparative study of pressure- and volume-controlled ventilation on pulse pressure variation in a model of hypovolaemia in rabbits. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 25, n. 5, p. 388-394, 2008.
- GROSENBAUGH, D.A.; MUIR, W.W. Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. **American Journal of Veterinary Research**. v.59, p. 101–106, 1998.
- HOFER, C. K.; MULLER, S. M.; FURRER, L.; KLAGHOFER, R.; GENONI, M.; ZOLLINGER, A. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. **Chest**, v. 128, n. 2, p. 848-854, 2005.
- JARDIN, F.; FARCOT, J. C.; GUERET, P.; PROST, J. F.; OZIER, Y.; BOURDARIAS, J. P. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. **Circulation**, v. 68, n. 2, p. 266-274, 1983.
- JARDIN, F.; GENEVREY, B.; BRUN-NEY, D.; BOURDARIAS, J.P. Influence of lung and chest wall compliances on transmission of airway pressure to the pleural space in critical ill patients. **Chest**. V. 88, p. 653-658, 1985.
- KIM, H.K.; PINSKY, M.R. Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. **Critical Care Medicine**. V.36, P. 2858-2862, 2008.
- KRAMER, A.; ZYGUN, D.; HAWES, H.; EASTON, P.; FERLAND, A. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. **Chest**, v. 126, n. 5, p. 1563-1568, 2004.
- LERCHE, E, LAVERTY, S, BLAIS, D, SAUVAGEAU, R, CUVELLIEZ, S. Hemorrhagic myelomalacia following general anesthesia in a horse. **Cornell Veterinarian**. V. 83, p. 267–273, 1993
- LOPES, M. R.; AULER, J. O. JR.; MICHARD, F. Volume management in critically ill patients: New insights. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 61, n. 4, p. 345-350, 2006.
- LOPES, M. R.; OLIVEIRA, M. A.; PEREIRA, V. O. S.; LEMOS, I. P. B.; AULER, J. O. C., JR.; MICHARD, F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. **Critical Care**, v. 11, n. 5, p., 2007.
- MARIK, P. E.; BARAM, M.; VAHID, B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. **Chest**, v. 134, n. 1, p. 172-178, 2008.
- MARIK, P. E.; CAVALLAZZI, R.; VASU, T.; HIRANI, A. 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.
- MAS, A.; SAURA, P.; JOSEPH, D.; BLANCH, L.; BAIGORRI, F; ARTIGAS, A.; FERNÁNDEZ, R. Effect of acute moderate changes in PaCO₂ on global hemodynamics and gastric perfusion. **Critical Care Medicine**. V. 28, p. 360 – 365, 2000.
- MICHARD, F.; CHEMLA, D.; RICHARD, C.; WY SOCKI, M.; PINSKY, M. R.; LECARPENTIER, Y.; TEBOUL, J. L. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 159, n. 3, p. 935-939, 1999.

MICHARD, F.; TEBOUL, J. L. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. **Critical Care**, v. 4, n. 5, p. 282-289, 2000.

MICHARD, F.; BOUSSAT, S.; CHEMLA, D.; ANGUEL, N.; MERCAT, A.; LECARPENTIER, Y.; RICHARD, C.; PINSKY, M. R.; TEBOUL, J. L. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 162, n. 1, p. 134-138, 2000.

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

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

MICHARD, F.; LOPES, M. R.; AULER, J.-O. C., JR. Pulse pressure variation: beyond the fluid management of patients with shock. **Critical Care**, v. 11, n. 3, p., 2007.

OHTA, M.; KURIMOTO, S.; ISHIKAWA, Y.; TOKUSHIGE, H.; MAE, N.; NAGATA, S.; MAMADA, M. Cardiovascular Effects of Dobutamine and Phenylephrine Infusion in Sevoflurane anesthetized Thoroughbred Horses. **The Journal of Veterinary Medical Science**. v.75, n.11, p.1443-1448, 2013.

OLIVEIRA, M.A.; OTSUKI, D.A.; NOEL-MORGAN, J.; LEITE, V.F; FANTONI, D.T; AULER, J.O.C. A comparison between pulse pressure variation and right end diastolic volume index as guides to resuscitation in a modelo f hemorrhagic shock in pigs. **The Journal of Trauma**. v. 67, p. 1225-1232, 2009.

OSHIRO, A.H.; OTSUKI, D.A.; HAMAJI, M.W.M; ROSA, K.T.; IDA, K.K; FANTONI, D.T; AULER, J.O.C. Pulse pressure variation and stroke volume variation under diferente inhaled concentrations of isoflurane, sevoflurane and desflurane in pigs undergoing hemorrhage. **Clinics**. v. 12, n. 07, p. 804-809, 2015.

PINSKY, M. R. Using ventilation-induced aortic pressure and flow variation to diagnose preload responsiveness. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n. 6, p. 1008-1010, 2004.

REUTER, D. A.; FELBINGER, T. W.; SCHMIDT, C.; KILGER, E.; GOEDJE, O.; LAMM, P.; GOETZ, A. E. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. **Intensive Care Medicine**, v. 28, n. 4, p. 392-398, 2002.

REUTER, D. A.; KIRCHNER, A.; FELBINGER, T. W.; WEIS, F. C.; KILGER, E.; LAMM, P.; GOETZ, A. E. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 5, p. 1399-1404, 2003.

RUFFOLO, R.R. Jr; YADEN, E.L. Vascular Effects of the Stereoisomers of Dobutamine. **The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**. V. 224, n. 1, p. 46-50, 1983.

SATO, N.; SHEN, Y.T.; KIUCHI, K.; SHANNON, R.P.; VATNER, S.F. Splenic contraction-induced increases in arterial O₂ reduce requirement for CBF in conscious dogs. **American Journal of Physiology**. v.264, n. 2, p. 491-503, 1995.

SCHATZMANN, U.; MEISTER, V.; FRANKHAUSER, R. Acute haematomyelia after prolonged dorsal recumbency in the horse (in German). **Schweizer Archiv fur Tierheilkunde**. v.121, p. 149-155, 1979.

STETZ, C. W.; MILLER, R. G.; KELLY, G. E.; RAFFIN, T. A. RELIABILITY OF THE THERMODILUTION METHOD IN THE DETERMINATION OF CARDIAC-OUTPUT IN CLINICAL-PRACTICE. **American Review of Respiratory Disease**, v. 126, n. 6, p. 1001-1004, 1982.

STEFFEY, E.P.; HOWLAND, D J.R.; GIRI, S.; EGER, E.I. 2ND. Enflurane, halothane, and isoflurane potency in horses. **American Journal Of Veterinary Research**. V. 38, n. 7, p. 1037-1039, 1977.

TOURNADRE, J.P.; ALLAOUCHICHE, B.; CAYREL, V.; MATHON, L.; CHASSARD, D. Estimation of cardiac preload changes by systolic pressure variation in pigs undergoing pneumoperitoneum. **Acta Anesthesiologica Scandinavica**. v. 44, n. 3, p. 231-235, 2000.

WAGNER, AE. Complications in Equine Anesthesia. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v.24, n. 3, p. 735-752, 2008.

WESTPHAL, G.; GARRIDO, A.D.P.G; DE ALMEIDA, D. P.; ROCHA E SILVA, M. R.; POLI-DE-FIGUEIREDO, L. F. Pulse pressure respiratory variation as an early marker of cardiac output fall in experimental hemorrhagic shock. **Artificial Organs**, v. 31, n. 4, p. 284-289, 2007.