EDGARD SALOMÃO JUNIOR

**Impacto da ressuscitação volêmica sobre a variabilidade da frequência
cardíaca em modelo de choque hemorrágico em suínos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler
Junior

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Salomão Junior, Edgard

Impacto da ressuscitação volêmica sobre a variabilidade da frequência cardíaca em modelo de choque hemorrágico em suínos / Edgard Salomão Junior. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.

Orientador: José Otávio Costa Auler Junior.

Descritores: 1.Choque hemorrágico 2.Hemorragia 3.Eletrocardiografia 4.Suínos
5.Frequência cardíaca 7.Hemodinâmica

USP/FM/DBD-068/15

*Àqueles que têm nos inspirado e nos desafiado,
e a todos que tornaram esta tese possível.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meu orientador, Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior, pela oportunidade e confiança. Seus altos padrões e seu profissionalismo dignificam a carreira médica e o ensino.

À professora Denise Tabacchi Fantoni, pelo apoio e pela amizade.

À médica veterinária Dra. Denise Aya Otsuki, pela participação imprescindível neste projeto.

À Vanessa Laporte, minha esposa e melhor amiga, pelo apoio e compreensão.

Aos secretários da pós-graduação da Anestesiologia Cláudia Pereira, Clayton e Alessandra, por todo o auxílio prestado.

Ao funcionário Gilberto, do LIM 08, por toda a colaboração.

À FAPESP, pelo auxílio à pesquisa, e aos pesquisadores envolvidos no estudo.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	2
2 OBJETIVOS.....	6
2.1 Objetivo geral.....	6
2.2 Objetivos específicos	6
3 REVISÃO DE LITERATURA	8
3.1 Variabilidade da frequência cardíaca: aplicação no diagnóstico e prognóstico.....	8
3.2 Sistema nervoso autônomo, VFC e anestesia	11
3.3 Sistema nervoso autônomo, VFC e trauma/hemorragia	12
4 MÉTODOS	20
4.1 Animais	20
4.2 Anestesia e preparo cirúrgico	20
4.3 Parâmetros hemodinâmicos	21
4.4 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)	22
4.5 Parâmetros ventilatórios.....	23
4.5.1 Parâmetros de oxigenação e perfusão	23
4.6 Delineamento experimental	23
4.7 Morte e descarte dos animais	25
4.8 Análise estatística	25
5 RESULTADOS.....	28
5.1 Medidas de variabilidade da frequência cardíaca	28
5.1.1 Medidas de VFC no domínio do tempo	28
5.1.2 Análise espectral do ECG - domínio da frequência	28
5.2 Variáveis hemodinâmicas	32
5.3 Variáveis hemogasométricas e eletrólitos	36

6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÕES	50
8 REFERÊNCIAS	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATLS	Suporte Avançado de Vida no Trauma
BE	Excesso de base
CaO ₂	Conteúdo arterial de oxigênio
CAPPESQ	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DC	Débito cardíaco
ECG	Eletrocardiograma
ETCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono expirado
FC	Frequência cardíaca
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HF	Componente de alta frequência
Ht	Hematócrito
IACUC	Comitê de Uso e Bem estar Animal Institucional
IC	Índice cardíaco
IRVP	Índice de resistência vascular periférica
IRVS	Índice de resistência vascular sistêmica
ITSVD	Índice do trabalho sistólico do ventrículo direito
ITSVE	Índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo
IVS	Índice do volume sistólico
LBNP	Hipovolemia central a pressão negativa da região corporal inferior
LIM	Laboratório de Investigação Médica
LF	Componente de baixa frequência
NN50	Número de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms
NS	Não sobreviventes
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico
PAM	Pressão arterial média
PAPm	Pressão artéria pulmonar média
pH	Potencial hidrogeniônico

pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms
POAP	Pressão de oclusão de artéria pulmonar
PVC	Pressão venosa central
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
RR tri	Índice triangular
RR	Intervalos RR
S	Sobreviventes
SDNN	Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais
SNA	Sistema nervoso autônomo
SpO ₂	Saturação arterial da hemoglobina pelo oxigênio
SvO ₂	Saturação venosa de oxigênio
TINN	Interpolação triangular dos intervalos RR
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Medidas de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo. Média $\pm$ Desvio-padrão.	30
Tabela 2 -	Medidas de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência. Média $\pm$ Desvio-padrão.	31
Tabela 3 -	Valores das variáveis hemodinâmicas durante choque hemorrágico e após reposição volêmica em suínos. Média $\pm$ Desvio-padrão.....	35
Tabela 4 -	Valores de hemogasometria e eletrólitos durante choque hemorrágico e após reposição volêmica em suínos. Média $\pm$ Desvio-padrão.....	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Desenho experimental.	24
Figura 2 -	Comportamento das variáveis LF e HF durante choque hemorrágico e após reposição volêmica em suínos.....	32
Figura 3 -	Comportamento das variáveis hemodinâmicas, hemogasométricas e eletrólitos durante choque hemorrágico e após reposição volêmica em suínos.....	39

RESUMO

Salomão Junior E. *Impacto da ressuscitação volêmica sobre a variabilidade da frequência cardíaca em modelo de choque hemorrágico em suínos* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Uma função autonômica adequada é essencial para a manutenção da estabilidade hemodinâmica durante a hemorragia. Diversos estudos tem demonstrado que a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma técnica não-invasiva promissora para avaliação da modulação autonômica no trauma, mostrando haver uma associação entre a VFC e desfecho clínico. O objetivo deste estudo foi avaliar a VFC durante o choque hemorrágico e reposição volêmica, comparando a variáveis hemodinâmicas e metabólicas tradicionais. Vinte porcos anestesiados e ventilados mecanicamente foram submetidos ao choque hemorrágico (60% da volemia estimada) e avaliados durante 60 minutos sem reposição volêmica. Os animais sobreviventes foram tratados com solução de Ringer lactato e avaliados por mais 180 minutos. Medidas de VFC (no domínio do tempo e da frequência) e variáveis hemodinâmicas e metabólicas foram comparados entre animais sobreviventes e não sobreviventes. Sete dos 20 animais morreram durante o choque hemorrágico e reposição volêmica inicial. Todos os animais apresentaram diminuição do intervalo RR e aumento das medidas de VFC no domínio do tempo durante a hemorragia, sendo restaurados os valores basais após reposição volêmica. Embora não significante estatisticamente, foram observados diminuição de LF e LF/HF durante os estágios iniciais de sangramento, recuperação dos valores basais durante a manutenção do choque hemorrágico e aumento após reposição volêmica. Os animais não sobreviventes apresentaram valores significativamente menores de pressão arterial média (43 ± 7 vs 57 ± 9) e índice cardíaco ($1,7 \pm 0,2$ vs $2,6 \pm 0,5$) e valores maiores de lactato ($7,2 \pm 2,4$ vs $3,7 \pm 1,4$), excesso de base ($-6,8 \pm 3,3$ vs $-2,3 \pm 2,8$) e potássio sérico ($5,3 \pm 0,6$ vs $4,2 \pm 0,3$), trinta minutos após indução do choque hemorrágico. Concluímos que as medidas de VFC não foram capazes de discriminar sobreviventes e não-sobreviventes durante choque hemorrágico. As variáveis metabólicas e hemodinâmicas foram melhores em refletir a gravidade do choque hemorrágico do que as medidas de VFC.

Descritores: Choque hemorrágico; Hemorragia; Eletrocardiografia; Suínos; Frequência; Hemodinâmica

SUMMARY

Salomão Junior E. *Impact of volume resuscitation on heart rate variability in a model of hemorrhagic shock in pigs* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

An adequate autonomic function is essential for maintaining the hemodynamic stability during hemorrhage. The analysis of heart rate variability (HRV) has been shown as a promising non-invasive technique for assessing the cardiac autonomic modulation in trauma, and several studies have demonstrated the association between HRV and clinical outcome. The aim of this study was to evaluate HRV during hemorrhagic shock and fluid resuscitation, comparing to traditional hemodynamic and metabolic parameters. Twenty anesthetized and mechanically ventilated pigs were submitted to hemorrhagic shock (60% of estimated blood volume) and evaluated for 60 minutes without fluid replacement. Surviving animals were treated with Ringer solution and evaluated for an additional period of 180 minutes. HRV metrics (time domain and frequency domain) as well as hemodynamic and metabolic parameters were evaluated in survivors and non-survivors animals. Seven of the 20 animals died during hemorrhage and initial fluid resuscitation. All animals presented an increase in time-domain HRV measures during haemorrhage and fluid resuscitation restored baseline values. Although not significantly, normalized low-frequency and LF/HF ratio decreased during early stages of haemorrhage, recovering baseline values later during hemorrhagic shock and increased after fluid resuscitation. Non-surviving animals presented significantly lower mean arterial pressure (43 ± 7 vs 57 ± 9) and cardiac index (1.7 ± 0.2 vs 2.6 ± 0.5) and higher levels of plasma lactate (7.2 ± 2.4 vs 3.7 ± 1.4), base excess (-6.8 ± 3.3 vs -2.3 ± 2.8) and potassium (5.3 ± 0.6 vs 4.2 ± 0.3), 30 minutes after hemorrhagic shock compared to surviving animals.

Conclusions: The HRV metrics were not able to discriminate survivors from non-survivors during hemorrhagic shock. Moreover, metabolic and hemodynamic variables were more reliable to reflect hemorrhagic shock severity than HRV metrics.

Descriptors: Shock, hemorrhagic; Hemorrhage; Electrocardiography; Swine; Heart rate; Hemodynamics

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A hemorragia continua sendo a principal causa de morte no trauma. Uma das razões para tal fato é a falha de triagem no atendimento pré-hospitalar, onde a tomada de decisão é baseada em parâmetros como a frequência cardíaca, pressão arterial e oximetria de pulso. Embora a modificação de tais parâmetros ofereça clara indicação da necessidade de intervenção ou remoção para o hospital, usualmente eles só se alteram tardiamente, devido à atuação dos mecanismos compensatórios (Ryan et al., 2010).

A identificação de medidas não invasivas que forneçam informação sobre a resposta compensatória autonômica poderia favorecer o diagnóstico precoce e guiar o tratamento antes que a descompensação hemodinâmica se instale (Ryan et al., 2010).

A despeito de sua importância, a resposta autonômica ao choque hemorrágico é pouco estudada, é complexa e influenciada pela dinâmica e magnitude da depleção de volume (Batchinsky et al., 2007). Estudos em modelos animais envolvendo registro direto da atividade neural durante choque hemorrágico demonstraram aumento da atividade simpática como resposta inicial à perda de volume (Skoog et al., 1985; Koyama et al., 1988). Com a progressão da hemorragia, foi verificada uma redução na atividade neural (Skoog et al., 1985; Koyama et al., 1988) como um sinal de choque irreversível (Koyama et al., 1988). Devido ao fato da técnica de mensuração direta do tônus do nervo simpático ser invasiva, sua utilização como ferramenta clínica é limitada. (Batchinsky et al., 2007).

Um método utilizado para avaliar o comportamento autonômico é a Variabilidade de Frequência Cardíaca (VFC), definida como o conjunto de oscilações periódicas e não-periódicas, normais e esperadas, dos batimentos cardíacos. Caracterizada como uma ferramenta não-invasiva, simples e de fácil aplicação, fornece índices que representam a atuação dos ramos simpático e parassimpático do SNA sobre o coração, obtidos por métodos lineares, nos domínios do tempo e da frequência, e não-lineares. No domínio do tempo, cada intervalo entre batimentos, chamado de intervalo RR, é medido durante determinado tempo e os índices são calculados, traduzindo as flutuações ao longo dos ciclos cardíacos. (Radespiel et al., 2003).

Mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos da homeostase. Alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Inversamente, baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode indicar a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo (Pumpila et al., 2002).

O componente de baixa frequência (LF) proveniente da análise espectral do intervalo R-R é influenciado tanto pela atividade simpática como pela atividade parassimpática. Em contraste, o componente de alta frequência (HF) é influenciado isoladamente pela atividade parassimpática. A razão de LF pelo HF (LF/HF) foi proposta como um índice de balanço simpato-vagal do coração (Pagani et al., 1986).

Embora a frequência cardíaca não seja sensível tampouco específica na identificação de hipotensão, alguns índices provenientes da sua variabilidade tem sido propostos como potencialmente úteis na tomada de decisão no trauma (Victorino

et al., 2003). A correlação das medidas de VFC com o estado volêmico (Butler et al., 1994; Palazzo et al., 1998; Goldstein et al., 1999), com a mortalidade em Unidade de Terapia Intensiva - UTI (Winchell e Hoyt, 1996) e com a triagem/desfecho no trauma (Cooke et al., 2006) sugerem sua potencial utilização como ferramenta clínica (Winchell e Hoyt, 1996; Grossman et al., 2004; Cooke et al., 2006; Parati et al., 2006).

Em modelos animais de hemorragia, foram observados diferentes comportamentos das medidas de VFC. Madwed e Cohen (1991) observaram aumento de LF durante hemorragia em cães conscientes, enquanto Goldstein e cols. (1999) observaram sua diminuição em coelhos anestesiados e submetidos à exsanguinação. Kawase e cols. (2000) verificaram em cães submetidos à hemorragia massiva que a VFC foi reduzida com a progressão do choque. Batchisky e cols. (2007) observaram aumento de LF/HF durante choque hemorrágico em ovelhas e redução de HF com o choque hemorrágico em suínos, indicando supressão do tônus vagal cardíaco, que foi restaurado após a ressuscitação volêmica.

A justificativa do estudo é o crescente interesse científico pela identificação de um parâmetro não invasivo que forneça informações sobre a resposta autonômica. A hipótese a ser investigada neste estudo é que a disfunção autonômica esteja relacionada à mortalidade. Para confirmar essa hipótese, as medidas de variabilidade da frequência cardíaca devem se comportar diferente entre sobreviventes e não sobreviventes.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o comportamento das medidas indiretas da VFC (LF, HF) em suínos durante choque hemorrágico progressivo.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar se os parâmetros de VFC podem detectar precocemente a resposta inadequada ao choque hemorrágico, distinguindo os animais com pior evolução, que não sobreviverem em um período de 60 minutos de choque hemorrágico;
- Avaliar o comportamento da VFC com a reposição volêmica após 60 minutos de choque hemorrágico com solução de Ringer lactato, avaliando, dessa forma, a VFC durante a estabilização hemodinâmica transitória e posterior deterioração após rápida distribuição para o espaço extravascular e consequente hipovolemia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Variabilidade da frequência cardíaca: aplicação no diagnóstico e prognóstico

O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel fundamental no organismo. Suas relações com os vasos sanguíneos e músculo liso visceral, além de glândulas endócrinas e exócrinas, regulam a resposta a vários estímulos que modificam a homeostasia participando, assim, do controle da circulação, respiração, termorregulação e secreção hormonal (Matkabi, 1993).

A função do SNA pode ser afetada pela doença grave e embora a incidência de disfunção do SNA em pacientes cirúrgicos e gravemente enfermos não seja conhecida, está claro que sua ocorrência afeta adversamente o desfecho (Gang e Malik, 2002).

Considerando o papel do SNA na manutenção da homeostasia, anestesiólogos e intensivistas reconhecem a importância de sua avaliação no cenário clínico, porém sua disponibilidade ainda é muito limitada.

A mensuração da VFC oferece informação importante sobre o balanço da regulação autonômica do coração e detecta a presença de disfunção do SNA, que é um complicador na doença grave (Fan, 1994). A VFC pode ser obtida por meio de um instrumento à beira do leito, não invasivo, de baixo custo e simples de ser operacionalizado requerendo equipamento hospitalar padrão e *software* próprio.

As mensurações da VFC requerem registros de eletrocardiograma em equipamento industrial padrão com eletrodos de alta qualidade minorando os

artefatos, além de *software* próprio para o cálculo dos parâmetros de VFC. Uma avaliação adequada envolve um ambiente tranquilo, controle de temperatura, tricotomia e contenção.

A variação da frequência cardíaca (FC) com a respiração é conhecida como arritmia sinusal e é originada pelos reflexos autonômicos. A inspiração provoca aumento da FC e a expiração, sua redução. Essa variação é primariamente mediada pela inervação vagal do coração. Receptores de estiramento pulmonares, assim como mecanorreceptores do coração e, possivelmente, barorreceptores contribuem para a regulação da variação da FC (Ravits, 1997). Portanto, a arritmia sinusal respiratória é reflexo dos efeitos parassimpáticos no nodo sinusal e o componente de alta frequência (HF) da VFC coincide com a frequência respiratória.

Diferentes fatores podem modificar a FC: hipóxia, exercício, temperatura e o tônus do SNA. A VFC representa a oscilação batimento a batimento da frequência cardíaca e pode ser mensurada por diferentes metodologias: “domínio da frequência” e “domínio do tempo”. As mensurações-padrão sugeridas pela Força Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e pela Sociedade Norte Americana de Eletrofisiologia são amplamente aceitas (*Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Eletrophysiology*, 1996).

Mensurações da VFC no “domínio do tempo” são provenientes das despolarizações do nodo sinusal. O desvio-padrão dos intervalos RR (SDNN) equivale à raiz quadrada da variância matematicamente equivalente à análise espectral (total power), entretanto, a variância total depende do tamanho do registro. Aparentemente, cinco minutos de registro como 24 horas de registro parecem ser apropriadamente equivalentes (Schroeder et al., 2004). Outros parâmetros registrados

no domínio do tempo são: o desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais a cada cinco minutos (SDANN), a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD), número de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms (NN50) e a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms (PNN50) (*Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Eletrophysiology*, 1996).

As técnicas de mensuração do domínio da frequência utilizam a transformação rápida de Fourier aplicada a um registro de cinco minutos que determina um espectro com duas principais bandas de frequência: a frequência baixa (LF), que é a expressão da regulação mediada pelo barorreceptor cuja contribuição é tanto parassimpática quanto simpática, mas com predomínio simpático e a frequência alta (HF), que reflete a modulação do estímulo do nervo vago causada pela respiração. Podem ser mensuradas em milissegundos por segundo ao quadrado (ms^2) ou em unidades normalizadas.. A razão LF/HF reflete o balanço simpatovagal (Lahiri et al., 2008). Registros mais longos em duração são capazes de reconhecer duas bandas de frequência extras: a muito baixa (VLF) e a ultra baixa (ULF). A normalização dos dados da análise espectral pode ser utilizada para minimizar os efeitos das alterações da banda de VLF. Essa é determinada a partir da divisão da potência de um dado componente (LF ou HF) pelo espectro de potência total, subtraída do componente de VLF e multiplicada por 100.

A importância clínica da VFC se tornou aparente na década de 80, quando foi observado que esta análise era um preditor forte e independente de mortalidade após infarto agudo do miocárdio (Kleiger et al., 1987). Como os índices de variabilidade

da frequência cardíaca fornecem informações prognósticas em algumas doenças em que ocorre comprometimento do SNA, a sua utilização em enfermidades que cursem com disfunções autonômicas é extremamente útil para a avaliação dos componentes envolvidos no balanço autonômico (Ribeiro e Moraes, 2005).

3.2 Sistema nervoso autônomo, VFC e anestesia

Um terço de todas as complicações pós-operatórias e, destas, mais da metade das mortes são atribuídas a complicações cardíacas (Laitio et al., 2007). Existe uma forte correlação entre disfunção do SNA e complicações perioperatórias com risco de morte, incluindo parada cardíaca súbita. A disfunção autonômica representa um importante componente do risco anestesiológico afetando diretamente o desfecho clínico dos pacientes submetidos a cirurgias (Santamaria, 1994; Filipovic et al., 2003 e Fujiwara et al., 2007). As variáveis cardiovasculares (frequência cardíaca e pressão arterial) sofrem flutuações batimento a batimento que podem ser mensuradas, analisadas e relacionadas a eventos clínicos.

A literatura reporta que a mensuração da VFC é um método promissor para investigar a integridade do SNA no pré-operatório predizendo morbidade de curto e longo prazo, e mortalidade, principalmente relacionada ao coração, auxiliando, assim, na estratificação do risco pré-operatório (Huang et al., 2006; Knuttgen et al., 2005; Deschamps e Denault, 2008; Neukirchen e Kienbaum, 2008; Haney e Wiklund, 2007; Chatzimichali et al., 2011).

A possibilidade das medidas da VFC predizerem hipotensão durante anestesia espinal foi investigada. Foi demonstrado que a razão LF/HF apresentou forte correlação com a redução da pressão arterial e que o valor de corte de 2,5 (LF/HF) poderia ser usado como preditor de hipotensão (Hanss et al., 2006). Essa informação, uma vez obtida no pré-operatório, poderia guiar a terapêutica preventiva.

Recentemente, foi demonstrado que pacientes que apresentaram o componente HF aumentado antes da anestesia espinal desenvolveram bradicardia grave seguida de bloqueio simpático, sugerindo que a determinação pré-operatória do balanço entre o tônus simpático e parassimpático proveria informação útil na identificação de pacientes com grave risco de desenvolver colapso hemodinâmico durante anestesia espinal (Chatzimichali et al., 2011).

Em um estudo prospectivo com pacientes com risco cardíaco submetidos a cirurgias de grande porte, foi demonstrado que valores reduzidos de LF/HF antes da indução anestésica e elevados níveis de troponina I pós-operatórios foram fortes preditores independentes de mortalidade no primeiro ano pós-operatório. Particularmente a razão de LF/HF < 2 na mensuração basal foi fortemente associada à mortalidade após um ano (Filipovic et al., 2003).

3.3 Sistema nervoso autônomo, VFC e trauma/hemorragia

A disfunção autonômica frequentemente acompanha os quadros de doença que requerem admissão em unidades de terapia intensiva (Goldstein e Ellenby, 2000; Schimidt et al., 2001; Gang e Malik, 2002). No cuidado desses pacientes, a

possibilidade de avaliar a função autonômica poderia prover informação sobre a fisiopatologia, a gravidade, a resposta à terapêutica e o prognóstico. A hipótese de que a redução da VFC pode ser observada em uma gama de condições críticas, incluindo o trauma, e que essa redução pode estar inversamente correlacionada com a gravidade da doença e com uma pior evolução tem sido amplamente investigada. Esses estudos indicam que a análise espectral dos sinais da FC tem o potencial de ser utilizada como ferramenta complementar de prognóstico em UTI (Kennedy, 1988; Winchell e Hoyt, 1996; Yien et al., 1997). De fato, a perda da variabilidade da frequência cardíaca no doente crítico reflete a perda da complexidade de sua fisiologia devido ao desacoplamento entre as conexões das células, dos órgãos e dos tecidos, fenômeno este proporcional à gravidade da doença. A restauração da VFC, ainda que transitoriamente, associou-se a melhora clínica e a maior sobrevivência (Goldstein et al., 1998). Norris et al.(2006) verificaram que o risco de mortalidade aumentou com o aumento do desacoplamento cardíaco, atuando como um preditor de mortalidade independente.

A utilização da VFC no trauma como ferramenta não invasiva de triagem também já foi proposto. Principalmente para os cenários nos quais a escala de coma de Glasgow fosse inexecutável. A redução da VFC nas primeiras 24 horas de admissão na UTI foi preditor precoce de morbidade e mortalidade estando associada a gravidade do quadro clínico (Grogan et al., 2004).

A monitorização e a determinação do verdadeiro estado volêmico de pacientes submetidos a trauma/hemorragia por meio dos sinais vitais convencionais (frequência cardíaca, pressão arterial, saturação arterial de oxigênio) é limitada pelo próprio mecanismo compensatório, que impede alterações precoces.

A necessidade de tratamento precoce dos estados hipovolêmicos de forma a evitar hipoperfusão tecidual e hipóxia celular tem motivado a busca por parâmetros que possam detectar precocemente os sinais de hipóxia/hipoperfusão e ainda sejam capazes de distinguir os pacientes de pior evolução.

A identificação de novos métodos não invasivos que possam informar precocemente sobre as respostas compensatórias autonômicas e hemodinâmicas tem sido buscada visando a antecipar o diagnóstico e os esforços terapêuticos antes da instalação da descompensação autonômica e cardiovascular. No atendimento pré-hospitalar, ou mesmo no hospital, as mudanças na função autonômica detectadas a partir da VFC provenientes do eletrocardiograma (ECG) podem aumentar as chances de reconhecer um paciente hemorrágico que, aparentemente, se mostra estável pelos sinais vitais convencionais, mas que pode, progressivamente, evoluir para o colapso cardiovascular seguido de morte conforme investigado por Cooke et al. (2008). Estes autores verificaram, em modelo de hemorragia simulada por pressão negativa em humanos, que a variabilidade da frequência cardíaca foi útil em triar precocemente a resposta compensatória autonômica à redução progressiva da volemia central e que, portanto, essa análise interpretada em conjunto com os sinais vitais convencionais poderia contribuir com informação valiosa e precoce sobre a magnitude da perda volêmica durante a hemorragia. Dois anos após, um estudo de Ryan et al. (2010) discutiu a limitação da análise da VFC na identificação da hipovolemia central usando esse modelo de hemorragia (aplicação de pressão negativa na região inferior do corpo), que não envolve perda de sangue de fato, tampouco lesão tissular. O grupo verificou uma variabilidade interindividual e intraindividual muito grande na análise das medidas de VFC *versus* graus progressivos de pressão negativa, o que os levou a

concluir que as medidas de VFC teriam utilização limitada para determinar a progressão da perda volêmica em indivíduos traumatizados durante a fase dinâmica inicial da hemorragia.

Nos estágios iniciais da hemorragia, a pressão arterial é regulada por mecanismos compensatórios reflexos e só começa a se modificar tardiamente, quando o choque circulatório já se instalou. Mesmo a resposta adrenérgica à hemorragia é extremamente variável, não dependendo somente da hemorragia, mas também de outros fatores, como dor e ansiedade no paciente traumatizado (Rickards et al., 2010). Muitos pacientes podem, inclusive, apresentar bradicardia relativa em resposta à hemorragia (Ley et al., 2009). Além de todos esses fatores, um agravante em estudos experimentais é o protocolo anestésico utilizado, que pode influenciar as respostas adrenérgicas (Ruane et al., 2009). Foi demonstrado, também, que diferentes velocidade de sangramento podem resultar em respostas fisiológicas distintas (Frankel et al., 2007).

Estudos experimentais com animais submetidos a um mesmo grau de hemorragia mostram algumas diferenças entre os sobreviventes e os animais com pior evolução, como verificado por Torres et al. (2004) e por Torres Filho et al. (2010) em ratos. A concentração sérica de potássio, por exemplo, é significativamente maior nos animais não sobreviventes (Rocha Filho et al., 2009). A perda da capacidade de recuperação da função cardíaca sistólica também é um fator determinante de não sobrevivência em ratos submetidos à hemorragia (Chatpun e Cabrales, 2011).

A resposta compensatória à hemorragia é guiada pelo sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático. A literatura vem demonstrando que

variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pode ser empregada para monitorização da resposta autonômica compensatória dos pacientes, podendo detectar a deterioração de sua reserva fisiológica, identificando pacientes com resposta compensatória inadequada. Morris et al. (2006) verificaram que 797 dos 1.450 pacientes de Centro de Tratamento e Terapia Intensiva (CTI) apresentaram desacoplamento cardíaco com redução da variabilidade da frequência cardíaca, concluindo que este comportamento poderia ser um novo biomarcador de perda do comando e controle cardíaco.

Um estudo retrospectivo com pacientes de trauma hipotensos (pressão sistólica $< 90\text{mmHg}$) mostrou uma incidência de bradicardia relativa (frequência cardíaca $< 90\text{bpm}$) em 44% dos casos, assim como uma maior mortalidade nesses pacientes. Embora a causa dessa bradicardia relativa não tenha sido totalmente esclarecida, parece estar relacionada ao grau e à velocidade de sangramento, sendo, possivelmente, ligada a um mecanismo de modulação autonômica do sistema cardiovascular (Ley et al., 2009).

Batchinsky et al. (2007) mostraram, no choque hemorrágico em suínos, uma redução reversível de algumas medidas de complexidade do intervalo RR e de HF, indicando supressão do tônus vagal cardíaco. Tal comportamento foi restaurado pela ressuscitação volêmica. Os autores concluíram que o choque hemorrágico causou redução reversível da complexidade do intervalo RR com redução de HF relacionada a mudanças no tônus vagal cardíaco, permitindo, assim, a identificação do choque hemorrágico.

Em outro estudo realizado por Batchisky et al. (2010), foi investigado o efeito do trauma torácico e da hemorragia na complexidade da frequência cardíaca em

modelo suíno. Foi verificado que as medidas de complexidade foram reduzidas após o trauma torácico e hemorragia, e foram restauradas após ressuscitação volêmica. Os autores concluíram que a análise da complexidade pode ser útil na identificação do trauma torácico/hemorragia e na monitorização da reposição volêmica.

Em estudo realizado por Cooke et al. (2006) com pacientes com trauma, a análise da VFC durante atendimento pré-hospitalar dos pacientes não sobreviventes mostrou aumento do predomínio parassimpático e diminuição do predomínio simpático (menor LF, maior HF e maior HF/LF), quando comparados com pacientes sobreviventes. Os parâmetros tradicionais, como frequência cardíaca, pressão arterial e saturação arterial, não foram diferentes entre os dois grupos.

Batchinsky et al. (2007) investigaram o comportamento das medidas de VFC durante choque hemorrágico em ovelhas. Oito animais foram submetidos à exsanguinação total de 40ml/kg realizados em quatro etapas de 10 minutos. A ressuscitação volêmica foi feita com solução de Ringer com lactato e reinfusão de sangue. Os autores verificaram que o modelo causou choque hemorrágico grave, sendo que somente dois dos oito animais sobreviveram até o final da ressuscitação volêmica. Foram verificados redução de HF (atividade vagal) e aumento de LF/HF (índice indireto no domínio da frequência de balanço simpato-vagal) após retirada de 20ml/kg de sangue. LF/HF não se correlacionaram de maneira linear. Concluíram que LF/HF aumentou durante o choque hemorrágico em associação com a redução da atividade vagal e que as mudanças observadas nas medida direta da atividade simpática (nervo renal) não se correlacionou com as medidas não invasivas da modulação autonômica do coração.

A estratégia ideal de reposição volêmica nas hemorragias graves (perdas >30%) ainda não está estabelecida, porém é consenso que a rapidez no controle da hemorragia e do resgate perfusional são as bases para se evitar a progressão e a refratariedade do choque. Quanto maior o tempo decorrido entre a instalação do choque e o início da ressuscitação, menor a taxa de sobrevivência (Skaf et al., 2011).

Toda a estratégia terapêutica deve estar direcionada para aumentar a oferta de oxigênio tecidual (DO_2) e portanto, a monitorização da reposição volêmica fica focada em avaliar os parâmetros que compõem o transporte de oxigênio: conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) e débito cardíaco (DC) (Skaf et al., 2011).

A ressuscitação volêmica convencional em hemorragia classe $\geq$ III, que preconiza grandes volumes de fluidos, tem sido alvo de muita controvérsia, pois existem evidências de que essa estratégia pode deslocar coágulos, exacerbar o sangramento, a hipotermia, a coagulopatia e aumentar a mortalidade. Além disso, como demonstrado por Margarido et al., (2006), o uso de grandes volumes de cristaloides isoladamente foi associado a prejuízo da oxigenação e da mecânica respiratória relacionados a colapso e edema alveolar em suínos submetidos a hemodiluição normovolêmica aguda.

O Ringer lactato é o cristalóide escolhido pelo Colégio Americano de Cirurgiões (ATLS®) como o fluido inicial de ressuscitação na hemorragia e é o expansor volêmico mais comumente utilizado em anestesia. O lactato é uma fonte alternativa de bicarbonato porém, quando administrado em grandes volumes, principalmente em pacientes com hipoperfusão tecidual ou em nefropatas, pode elevar o lactato sérico e assim dificultar sua análise como marcador de hipóxia tecidual (Skaf et al., 2011).

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

O estudo experimental e prospectivo foi desenvolvido no Laboratório de Investigação Médica (LIM) 08 - Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). O protocolo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPESQ n. 090/11).

4.1 Animais

Foram utilizados 20 suínos machos mestiços jovens (raças Landrace x Large White) provenientes de granja conveniada. Visando a minimizar o estresse dos animais, eles foram mantidos em ambiente com temperatura de conforto (25°C), água à vontade e jejum alimentar de 12 horas.

4.2 Anestesia e preparo cirúrgico

Os animais foram pré-medicados com uma associação intramuscular de cetamina (5 mg.Kg⁻¹) e midazolam (0.25 mg.Kg⁻¹), e decorridos 15 minutos a anestesia foi induzida com propofol IV (5 mg.kg⁻¹). Após a intubação orotraqueal, a anestesia foi mantida por isoflurano (1.3V%). Os pulmões foram ventilados em modo volume controlado, com volume corrente de 8mL.kg⁻¹, 40% de fração

inspirada de oxigênio e frequência respiratória ajustada de forma a manter a EtCO₂ entre 35-45mmHg (*Primus, Dräger, Lübeck, Germany*). A temperatura foi mantida próxima a 38°C com o auxílio de um colchão térmico (*Medi-Therm II, Gaymar Industries, Orchard Park, NY, USA*).

Após anestesia local infiltrativa com lidocaína (2%), cateteres foram inseridos por meio de incisões periféricas nas artérias femorais direita e esquerda para medidas de pressão arterial, coletas sucessivas de sangue arterial e realização do sangramento. Foi realizada a cateterização da veia femoral direita para reposição volêmica.

Um cateter de artéria pulmonar (744H-7.5F; *Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA*) foi introduzido pela veia jugular direita por dissecação e posicionado na artéria pulmonar, guiado pelas ondas típicas no monitor multiparamétrico.

4.3 Parâmetros hemodinâmicos

Os seguintes parâmetros hemodinâmicos foram mensurados ao longo do estudo:

- Frequência e ritmo cardíaco (FC), pressão arterial média (PAM), pressão média de artéria pulmonar (PAPm), pressão de oclusão de artéria pulmonar (PAOP), pressão venosa central (PVC), as quais foram registradas diretamente do monitor multiparamétrico (*IntelliVue MP40, Phillips, Böblingen, Germany*);
- Foram mensurados ainda o débito cardíaco (DC) pelo método de termodiluição, mensuração contínua da saturação venosa de oxigênio

(SvO₂), fração de ejeção do ventrículo direito (FE), e índices do volume diastólico e sistólico final do ventrículo direito (IVDF e IVSF) por meio do monitor (*Vigilance; Baxter Healthcare Corporation*). O índice cardíaco (IC) foi calculado de acordo com a fórmula ($k \cdot \text{Peso}^{2/3}$; $k=0.09$). Foram calculados, então, os índices de resistência vascular sistêmica (IRVS) e de resistência vascular pulmonar (IRVP), índice de trabalho sistólico dos ventrículos direito e esquerdo (ITSVD e ITSVE), e índice do volume sistólico (IVS) por meio de fórmulas convencionais.

4.4 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Os animais foram monitorados por eletrocardiograma (ECG), sendo realizada a gravação destes durante todo o período experimental (MP100, *Biopac Systems*, Goleta, EUA) e os momentos de interesse anotados para posterior análise dos dados por meio de *software* de análise (*Acqknowledge, Biopac Systems*, Goleta, EUA).

Foi realizada a análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência. As potências para as bandas de muito baixa (VLF: 0,0-0,001Hz), baixa (LF: 0,001-0,09Hz) e alta (HF: 0,09-2,0Hz) frequências foram calculadas pela integração da potência nas bandas de interesse, e apresentadas como valores absolutos e normalizados. Para a normalização, as potências das bandas de LF e HF foram divididas pela variância subtraída da potência na banda de VLF, conforme realizado por Pagani et al. (1988). A relação LF/HF indicará o balanço simpato-vagal.

4.5 Parâmetros ventilatórios

Foram monitorados os parâmetros de complacência estática, pressão parcial de dióxido de carbono expirado (ETCO₂) e pressão de pico, plateau e média de vias aéreas (Ppico, Pplateau, Pméd), pelo módulo de ventilação do aparelho de anestesia.

4.5.1 Parâmetros de oxigenação e perfusão

Foi realizada a coleta de sangue venoso misto para a obtenção dos valores de PvO₂ e SvO₂, a partir da extremidade distal do cateter de artéria pulmonar. Além disso, uma amostra de sangue obtida da artéria femoral foi utilizada para a mensuração da PaO₂, PaCO₂, pH, potássio, sódio, bicarbonato plasmático e lactato.

4.6 Delineamento experimental

Após término do preparo e período de estabilização de 30 minutos, os animais foram submetidos à sangramento de 60% da volemia calculada (volemia = 70ml x peso animal) a uma taxa de sangramento de 3ml/kg/min⁻¹. Após hemorragia, os animais foram avaliados por período de 60 minutos, sem reposição volêmica. Os animais foram subdivididos em sobreviventes ou não sobreviventes, dependendo da sobrevivência até 60 minutos após choque.

Após esse período, os animais do grupo sobrevivente foram tratados com solução de Ringer lactato (administrado em 30 minutos) cujo volume foi o triplo do volume de sangue retirado (Fraga et al.,2004) e observados por um período de 180 minutos. As soluções foram aquecidas a 38°C antes de serem utilizadas.

Todos os parâmetros mencionados foram obtidos nos seguintes tempos experimentais:

- BASAL: dados obtidos 30 minutos após a anestesia e preparo;
- T-CH0: logo após hemorragia;
- T-CH30: 30 minutos de choque
- T-CH60: 60 minutos de choque;
- T-TRAT0: logo após reposição;
- T-TRAT60: 60 minutos após reposição;
- T-TRAT120: 120 minutos após reposição;
- T-TRAT180: 180 minutos após reposição.

Figura 1 - Desenho experimental.

Para uma melhor caracterização das variáveis de VFC no período de hemorragia, o mesmo foi dividido em períodos de 5 minutos (Hemo 5min, Hemo 10 min e Hemo 15min).

4.7 Morte e descarte dos animais

Ao término do período experimental os animais foram eutanasiados por sobredose de tiopental sódico sucedido de cloreto de potássio, administrados pela via intravenosa, conforme indicado pelo Guia Padrão de Eutanásia do *Institutional Animal Care and Use Committee* - IACUC (2009). O descarte das carcaças foi feito de acordo com as recomendações do Grupo de Gerenciamento de Resíduos da FMUSP, devidamente acondicionados e identificados para posterior encaminhamento ao setor de coleta de resíduos infectantes da instituição.

4.8 Análise estatística

Os resultados hemodinâmicos, ventilatórios, de oxigenação, perfusão e de variabilidade da frequência cardíaca foram confrontados estatisticamente por meio de provas paramétricas, empregando-se o método de análise de variância com medidas repetidas (one-way ANOVA), seguido do teste de Tukey quando houve diferença para a comparação entre diferentes tempos de observação.

As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram submetidas à transformação logarítmica e quando, ainda assim, não apresentaram distribuição normal, foram comparados entre os momentos por meio da análise de variância para dados não paramétricos (Kruskal-Wallis), seguido do teste de Dunn.

Os grupos sobreviventes e não sobreviventes foram comparados por meio de teste t não pareado para comparação entre os grupos em cada momento.

O grau de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$). Os testes estatísticos foram realizados em programa de computador SigmaPlot 11 e GraphPad Prism 5.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Medidas de variabilidade da frequência cardíaca

5.1.1 Medidas de VFC no domínio do tempo

O intervalo RR apresentou diminuição significativa no grupo S após 15 minutos do início do sangramento até o final do estudo (Hemo15min, CH30, CH60, Trat0, Trat60, Trat120 e Trat180). No grupo NS, observou-se diminuição significativa em Hemo15min, CH30 e CH60 (Tabela 1).

O desvio-padrão da variabilidade do intervalo RR aumentou significativamente no grupo S nos momentos Hemo 5min e Hemo 15min. Não foram observadas alterações significativas no grupo NS. Entretanto, observou-se diferença significativa entre os grupos no momento Choque 30.

A variância do intervalo RR aumentou significativamente no grupo S nos momentos Hemo 5min e Hemo 15min. Não foi observado alterações significativas no grupo NS.

O RMSSD apresentou aumento significativo no momento Hemo 5min no grupo S e no momento Hemo15min no grupo NS. Observou-se diferença significativa entre os grupos no momento Hemo 10min.

5.1.2 Análise espectral do ECG - domínio da frequência

Em relação aos valores absolutos, observou-se aumento significativo no grupo S nos valores da banda VLF no momento Hemo 5min e na banda LF no momento Hemo 10min. Houve diferença entre os grupos de VLF e HF absolutos em Hemo 10min. (Tabela 2)

Os valores normalizados de LF e HF assim como de balanço autonômico (LF/HF) não apresentaram diferença estatística após o choque hemorrágico e reposição volêmica, tanto em relação ao basal quanto entre grupos.

Tabela 1 - Medidas de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo. Media $\pm$ Desvio-padrão.

Variável	Grupo	Basal	Hemo 5min	Hemo 10min	Hemo 15min	Choque 30	Choque 60	Trat-0	Trat-60	Trat-120	Trat-180
Media RR	S	577,8 $\pm$ 70,65	560,6 $\pm$ 67,79	502,1 $\pm$ 78,24	430,2 $\pm$ 62,31*	292,4 $\pm$ 34,83*	275,5 $\pm$ 7,75*	324,6 $\pm$ 51,65*	381,9 $\pm$ 40,56*	399,4 $\pm$ 37,8*	408,4 $\pm$ 36,59*
(ms)	NS	518,5 $\pm$ 98,97	486,2 $\pm$ 96,47	449,3 $\pm$ 84,97	399,3 $\pm$ 73,27*	285,2 $\pm$ 48,69*	254,2 $\pm$ 29,39*				
SD	S	13,27 $\pm$ 7,53	28,64 $\pm$ 17,57*	27,88 $\pm$ 8,57	31,28 $\pm$ 13,43*	13,25 $\pm$ 5,39	9,66 $\pm$ 7,81	13,54 $\pm$ 11,02	13,27 $\pm$ 7,81	9,00 $\pm$ 5,19	9,08 $\pm$ 5,41
(ms)	NS	12,18 $\pm$ 11,33	17,31 $\pm$ 5,61	34,67 $\pm$ 13,21	47,95 $\pm$ 55,72	26,32 $\pm$ 17,67^A	13,93 $\pm$ 15,82				
Variância	S	227 $\pm$ 284	1098 $\pm$ 1200*	843,2 $\pm$ 545,6	1141 $\pm$ 830,2*	201,6 $\pm$ 127,8	148,2 $\pm$ 283,6	293,7 $\pm$ 515,6	231,6 $\pm$ 270,5	105,6 $\pm$ 126,2	109,1 $\pm$ 131,5
(ms ²)	NS	258,4 $\pm$ 471,2	326,8 $\pm$ 213,9	1351 $\pm$ 1036	4960 $\pm$ 10349	960,4 $\pm$ 1236	381,7 $\pm$ 687,1				
RMSSD	S	5,09 $\pm$ 3,50	29,88 $\pm$ 27,62*	13,88 $\pm$ 10,78	16,92 $\pm$ 14,25	2,11 $\pm$ 2,67	3,32 $\pm$ 3,74	3,40 $\pm$ 5,03	2,58 $\pm$ 2,12	1,39 $\pm$ 0,45	1,84 $\pm$ 1,17
(ms ²)	NS	2,25 $\pm$ 0,87	9,80 $\pm$ 9,34	35,19 $\pm$ 15,68^A	43,62 $\pm$ 51,16*	1,65 $\pm$ 1,00	1,52 $\pm$ 0,48				

RR=intervalo RR; SD=desvio-padrão de todos os intervalos RR normais; Variância=variância total; RMSSD=raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; Hemo 5min=5 minutos após início sangramento; Hemo 10min=10 minutos após início sangramento; Hemo 15min=15 minutos após início sangramento; CH0 = imediatamente após choque; CH30 = 30 minutos de choque; CH60 = 60 minutos de choque; Trat-0 = imediatamente após fim do tratamento; Trat-60 = 60 minutos após tratamento; Trat-120 = 120 minutos após tratamento; Trat-180 = 180 minutos após tratamento; *<0,05 comparado a Basal; A <0,05 comparado a Grupo S.

Tabela 2 - Medidas de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência. Media $\pm$ Desvio-padrão.

Variável	Grupo	Basal	Hemo 5min	Hemo 10min	Hemo 15min	Choque 30	Choque 60	Trat-0	Trat-60	Trat-120	Trat-180
VLF abs	S	3,11 $\pm$ 3,48	8,46 $\pm$ 9,38*	1,13 $\pm$ 1,08	2,72 $\pm$ 2,47	0,94 $\pm$ 1,46	0,82 $\pm$ 1,18	0,53 $\pm$ 0,4256	1,35 $\pm$ 1,08	2,17 $\pm$ 2,36	2,10 $\pm$ 2,15
(ms ²)	NS	2,40 $\pm$ 3,63	6,02 $\pm$ 6,09	22,73 $\pm$ 32,07^A	457,7 $\pm$ 1168	1,54 $\pm$ 2,62	0,53 $\pm$ 0,61				
LF abs	S	5,06 $\pm$ 5,93	12,44 $\pm$ 19,77	21,8 $\pm$ 15,43*	2,23 $\pm$ 2,42	1,87 $\pm$ 3,98	1,88 $\pm$ 3,38	0,84 $\pm$ 0,92	2,06 $\pm$ 1,69	2,98 $\pm$ 2,29	3,35 $\pm$ 2,90
(ms ²)	NS	5,25 $\pm$ 5,76	13,69 $\pm$ 17,05	54,25 $\pm$ 74,29	851,0 $\pm$ 2176	3,25 $\pm$ 5,76	1,32 $\pm$ 1,89				
HF abs	S	5,95 $\pm$ 5,94	52,67 $\pm$ 144,1	19,12 $\pm$ 43,95	56,54 $\pm$ 93,15	0,74 $\pm$ 1,07	1,20 $\pm$ 1,47	0,73 $\pm$ 0,57	1,91 $\pm$ 0,54	1,14 $\pm$ 0,59	1,33 $\pm$ 0,79
(ms ²)	NS	2,99 $\pm$ 3,10	3309 $\pm$ 8044	386,6 $\pm$ 754,3^A	52,67 $\pm$ 144,1	1,14 $\pm$ 1,04	0,78 $\pm$ 0,88				
VLF %	S	16,30 $\pm$ 7,56	24,9 $\pm$ 13,72	21,8 $\pm$ 15,43	26 $\pm$ 12,5	24,1 $\pm$ 3,93	17,8 $\pm$ 5,27	20,82 $\pm$ 9,57	23,36 $\pm$ 6,93	25,55 $\pm$ 7,06	24,91 $\pm$ 6,49
	NS	15,14 $\pm$ 5,70	25 $\pm$ 14,12	14,57 $\pm$ 6,27	21,29 $\pm$ 19,7	17,86 $\pm$ 5,43^A	13,25 $\pm$ 7,18				
LF %	S	28,3 $\pm$ 17,19	20,0 $\pm$ 12,1	21,6 $\pm$ 12,76	22,8 $\pm$ 13,46	34,2 $\pm$ 16,07	32,8 $\pm$ 14,77	30,55 $\pm$ 11,4	38,09 $\pm$ 12,23	42,0 $\pm$ 14,76[†]	43,09 $\pm$ 13,35[§]
	NS	36,43 $\pm$ 14,11	29,71 $\pm$ 11,47	19,71 $\pm$ 18,74	22,0 $\pm$ 10,34	36,86 $\pm$ 11,89	30,5 $\pm$ 19,43				
HF %	S	55,3 $\pm$ 24,15	54,9 $\pm$ 24,73	56,4 $\pm$ 27,31	51,2 $\pm$ 21,38	41,9 $\pm$ 15,67	49,5 $\pm$ 18,45	48,73 $\pm$ 15,21	38,64 $\pm$ 14,71	32,55 $\pm$ 15,26	32,2 $\pm$ 14,26
	NS	48,57 $\pm$ 19,28	45,29 $\pm$ 18,92	65,71 $\pm$ 24,5	56,71 $\pm$ 25,71	45 $\pm$ 16,41	56,5 $\pm$ 25,96				
LF nu	S	37,2 $\pm$ 25,75	31,9 $\pm$ 23,35	32,51 $\pm$ 23,51	36,3 $\pm$ 21,48	47,4 $\pm$ 20,61	42,7 $\pm$ 20,03	41,18 $\pm$ 15,43	52,19 $\pm$ 16,41	58,27 $\pm$ 19,87	59 $\pm$ 18,01
	NS	45,14 $\pm$ 19,41	43,57 $\pm$ 17,8	26,14 $\pm$ 24,48	33 $\pm$ 20,55	48,29 $\pm$ 16,88	37,75 $\pm$ 25,14				
HF nu	S	62,8 $\pm$ 25,75	68,1 $\pm$ 23,35	67,2 $\pm$ 23,51	63,7 $\pm$ 21,48	52,6 $\pm$ 20,61	57,3 $\pm$ 20,03	58,82 $\pm$ 15,43	47,82 $\pm$ 16,41	41,73 $\pm$ 19,87	41,0 $\pm$ 18,01
	NS	54,86 $\pm$ 19,41	56,43 $\pm$ 17,8	73,86 $\pm$ 24,48	67,0 $\pm$ 20,55	51,71 $\pm$ 16,88	62,25 $\pm$ 25,14				
LF/HF	S	0,96 $\pm$ 1,26	0,71 $\pm$ 0,99	0,68 $\pm$ 0,72	0,68 $\pm$ 0,67	1,11 $\pm$ 0,93	0,90 $\pm$ 0,80	0,72 $\pm$ 0,36	1,16 $\pm$ 0,59	1,70 $\pm$ 1,00	1,72 $\pm$ 0,96
	NS	0,99 $\pm$ 0,75	0,82 $\pm$ 0,56	0,53 $\pm$ 0,73	0,63 $\pm$ 0,63	1,09 $\pm$ 0,92	0,78 $\pm$ 0,74				

VLF=componente de muito baixa frequência; LF=componente de baixa frequência; HF=componente de alta frequência; LF/HF=relação LF/HF; Hemo 5min=5 minutos após início sangramento; Hemo 10min=10 minutos após início sangramento; Hemo 15min=15 minutos após início sangramento; CH0 = imediatamente após choque; CH30 = 30 minutos de choque; CH60 = 60 minutos de choque; Trat-0 = imediatamente após fim do tratamento; Trat-60 = 60 minutos após tratamento; Trat-120 = 120 minutos após tratamento; Trat-180 = 180 minutos após tratamento; *<0,05 comparado a Basal; †<0,05 comparado a CH5 e CH10; § <0,05 comparado a CH5, CH10 e CH15; A <0,05 comparado a Grupo S.

Figura 2 - Comportamento das variáveis LF e HF durante choque hemorrágico e após reposição volêmica em suínos

5.2 Variáveis hemodinâmicas

A frequência cardíaca aumentou durante o choque hemorrágico em ambos os grupos (Tabela 3). Após a reposição volêmica, manteve-se significativamente acima do valor basal, embora significativamente menor do que imediatamente após o choque (CH0).

A PAM no grupo S diminuiu significativamente após hemorragia (CH0 e CH30) e apresentou aumento significativo imediatamente após reposição (Trat0). O

grupo NS apresentou valores significativamente menores que o grupo S nos momentos CH30 e CH60.

A PAPm diminuiu em CH0, retornando, posteriormente, aos valores basais, entretanto, essa diminuição foi estatisticamente significante somente nos animais não sobreviventes. No grupo S, houve aumento significativo após a reposição volêmica (Trat0), voltando aos valores basais nos tempos 60, 120 e 180 pós-tratamento.

A POAP durante o choque hemorrágico sofre redução significativa no grupo sobreviventes, enquanto no grupo não sobreviventes observou-se aumento estatisticamente não significativo nos tempos 30 e 60 minutos após o choque (CH30 e CH60). Imediatamente após a reposição volêmica, se eleva e se mantém próximo ao valor basais nos tempos 60, 120 e 180 pós-tratamento.

A PVC sofreu redução significativa durante o choque hemorrágico, sendo menor no grupo não sobrevivente nos momentos após o choque (CH0) e com 30 minutos pós-choque (CH30). Apresentou aumento significativo imediatamente após a reposição.

O IC apresentou redução significativa em ambos os grupos durante o choque hemorrágico, sendo menor no grupo não sobrevivente nos tempos 30 e 60 minutos após o choque (CH30 e CH60). Após a reposição volêmica, apresentou significativa elevação, voltando aos valores basais nos tempos 120 e 180 pós-tratamento.

O IRVS aumentou significativamente durante o choque hemorrágico (exceto imediatamente após o choque-CH0 em não sobreviventes). Imediatamente após a reposição volêmica, observou-se diminuição seguido de progressivo aumento nos tempos 60, 120 e 180 pós-tratamento.

O IRVP aumentou significativamente em resposta ao choque hemorrágico, retornando aos valores basais após a reposição volêmica.

O ITSVE apresentou redução significativa em resposta ao choque hemorrágico, sendo menor no grupo NS nos tempos CH30 ($3,1 \pm 0,8$ *versus* $9,2 \pm 3,3$) e CH60 ($3,1 \pm 0,1$ *versus* $8,7 \pm 3,4$). Imediatamente após a reposição volêmica, apresentou aumento seguido de redução progressiva nos tempos 60, 120 e 180 pós-tratamento.

O ITSVD apresentou diminuição significativa durante o choque hemorrágico diferindo entre os grupos NS e S 30 minutos após o choque (CH30). Imediatamente após a reposição volêmica, apresenta aumento seguido de redução nos tempos pós-tratamento.

Tabela 3 - Valores das variáveis hemodinâmicas durante choque hemorrágico e após reposição volêmica em suínos. Média $\pm$ Desvio-padrão

Variável	Grupo	Basal	CH0	CH30	CH60	Trat0	Trat60	Trat120	Trat180
FC	S	105 $\pm$ 13	195$\pm$27*	219$\pm$28*	222$\pm$26*†	169$\pm$19*†	150$\pm$19*†	146$\pm$16*†	155$\pm$43*†
(bpm)	NS	116 $\pm$ 28	222$\pm$29*	242$\pm$26*	236$\pm$29*				
PAM	S	67 $\pm$ 4	36$\pm$8*	57$\pm$9*†	60$\pm$9†	79$\pm$11*†	67$\pm$9†	65$\pm$7†	59$\pm$13†
(mmHg)	NS	71 $\pm$ 6	38$\pm$9*	43$\pm$7*A	38$\pm$14*A				
PAPm	S	19 $\pm$ 2	16 $\pm$ 5	18 $\pm$ 2	20$\pm$4†	29$\pm$4*†	20$\pm$2†	20$\pm$2†	20$\pm$1†
(mmHg)	NS	19 $\pm$ 2	15$\pm$2*	17 $\pm$ 3	20$\pm$3†				
POAP	S	11 $\pm$ 1	8$\pm$2*	8$\pm$1*	8$\pm$2*	14$\pm$1*†	10$\pm$2†	10$\pm$2†	10$\pm$2†
(mmHg)	NS	11 $\pm$ 3	9 $\pm$ 5	11$\pm$6A	14$\pm$8A				
PVC	S	9 $\pm$ 1	6$\pm$2*	7$\pm$2*	7$\pm$2*	12$\pm$2*†	10$\pm$2†	10$\pm$2†	9$\pm$2†
(mmHg)	NS	8 $\pm$ 2	3$\pm$2*A	3$\pm$3A	4 $\pm$ 3				
IC	S	4,3 $\pm$ 0,8	2,2$\pm$0,5*	2,6$\pm$0,7*	2,7$\pm$0,7*	8,4$\pm$1,6*†	5,5$\pm$1,0*†	4,8$\pm$0,7†	4,7$\pm$0,8†
(L/min/m ²)	NS	4,4 $\pm$ 0,8	2,2$\pm$0,7*	1,7$\pm$0,2*A	1,7$\pm$0,2*A				
IRVS	S	1125 $\pm$ 239	1517$\pm$343*	1616$\pm$342*	1597$\pm$380*	620$\pm$130*†	854$\pm$186*†	927$\pm$173†	944$\pm$193†
(dina-seg/cm ⁵ /m ²)	NS	1173 $\pm$ 303	1401$\pm$496	1966$\pm$374*	2016$\pm$510*				
IRVP	S	154 $\pm$ 32	290$\pm$86*	331$\pm$100*	334$\pm$148*	142$\pm$40†	144$\pm$33†	169$\pm$33†	184$\pm$36†
(dina-seg/cm ⁵ /m ²)	NS	142 $\pm$ 60	304 $\pm$ 200	358 $\pm$ 84	356 $\pm$ 178				
ITSVE	S	32,9 $\pm$ 6,1	6,1$\pm$2,8*	9,2$\pm$3,3*	8,7$\pm$3,4*	43,8$\pm$12,5*†	29,7$\pm$9,4†	25,8$\pm$8,5*†	24,8$\pm$6,2*†
(g/m ² /bat)	NS	31,2 $\pm$ 7,4	4,6$\pm$2,5*	3,1$\pm$0,8*A	3,1$\pm$0,1*A				
ITSVD	S	5,4 $\pm$ 1,3	1,7$\pm$1,0*	2,1$\pm$0,5*	2,2$\pm$0,6*	11,0$\pm$3,8*†	5,8$\pm$1,8†	5,0$\pm$1,6†	5,3$\pm$1,3†
(g/m ² /bat)	NS	5,8 $\pm$ 2,0	2,1$\pm$0,9*	1,3$\pm$0,4*A	1,7$\pm$0,3*				

FC=frequência cardíaca; PAM=pressão arterial média; PAPm=pressão de artéria pulmonar média; POAP=pressão de oclusão de artéria pulmonar; PVC=pressão venosa central; IC=índice cardíaco; IRVS=índice de resistência vascular sistêmica; IRVP=índice de resistência vascular pulmonar; ITSVE=índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo; ITSVD=índice de trabalho sistólico do ventrículo direito; CH0 = imediatamente após choque; CH30 = 30 minutos de choque; CH60 = 60 minutos de choque; Trat0 = imediatamente após fim do tratamento; Trat60 = 60 minutos após tratamento; Trat 120 = 120 minutos após tratamento; Trat 180 = 180 minutos após tratamento; *=Diferente de Basal (Tukey/Dunn); †= diferente de CH0 (Tukey/Dunn); A = grupo NS diferente do grupo S (Teste t não pareado/Mann-Whitney).

5.3 Variáveis hemogasométricas e eletrólitos

O pH diminuiu significativamente após o choque hemorrágico (CH30 e CH60) em ambos os grupos, voltando aos valores basais 60 minutos pós-tratamento (Tabela 4). O grupo NS apresentou pH significativamente menor que o grupo S no tempo CH60 ($7,20 \pm 0,06$ *versus* $7,33 \pm 0,05$).

A PaCO_2 apresentou discreta diminuição imediatamente após o choque (CH0). No tempo seguinte (CH30), observou-se aumento significativo em sobreviventes e ainda estatisticamente diferente de não sobreviventes ($42,3 \pm 4,4$ *versus* $37,8 \pm 1,9$).

A PaO_2 diminuiu significativamente após a reposição volêmica (TRAT0 e TRAT60) tanto em relação ao valor basal como em relação ao CH0 seguido de aumento nos tempos TRAT120 E TRAT180.

O BIC apresentou diminuição durante o choque hemorrágico, sendo estatisticamente menor no grupo NS nos tempos CH30 ($17,6 \pm 2,5$ *versus* $22,3 \pm 2,4$) e CH60 ($13,0 \pm 4,6$ *versus* $21,3 \pm 2,1$). Após a reposição volêmica, apresentou aumento progressivo.

O BE tornou-se significativamente mais negativo em resposta ao choque hemorrágico em ambos os grupos, mas o grupo NS apresentou valores significativamente mais negativos que o grupo S, tanto no tempo CH30 ($-6,8 \pm 3,3$ *versus* $-2,3 \pm 2,8$) como no tempo CH60 ($-13,3 \pm 5,1$ *versus* $-3,2 \pm 2,1$). Logo após a reposição volêmica, apresentou-se mais negativo em relação ao basal e ao CH0, porém foi progressivamente aumentando nos tempos seguintes (Trat60, Tra120 e Trat 180).

A SvO₂ diminuiu significativamente após choque hemorrágico em ambos os grupos, porém no grupo NS foi significativamente menor que no grupo S 60 minutos após o choque (CH60). Observou-se aumento após a reposição volêmica, mantendo-se significativamente maior que CH0.

O Lactato apresentou aumento significativo em resposta ao choque hemorrágico, sendo que, no grupo, NS foi significativamente maior que no grupo S nos tempos CH30 ($7,2 \pm 2,4$ *versus* $3,7 \pm 1,4$) e CH60 ($11,7 \pm 4,4$ *versus* $4,0 \pm 1,6$). Imediatamente após a reposição volêmica (Trat0), apresentou elevação significativa tanto em relação ao valor basal como em relação a CH0, seguido de redução progressiva nos tempos subsequentes (Trat 60, 120 e 180).

Observou-se aumento nos valores de K após choque hemorrágico, sendo significativamente maior no grupo NS nos momentos CH30 e CH60.

O Na apresentou-se significativamente maior no grupo S 60 minutos após o choque (141 ± 2 *versus* 138 ± 2).

O Ht apresentou diminuição significativa após a reposição volêmica em relação aos momentos basal e CH0.

Tabela 4 - Valores de hemogasometria e eletrólitos durante choque hemorrágico e após reposição volêmica em suínos. Média $\pm$ Desvio-padrão

Variável	Grupo	Basal	CH0	CH30	CH60	Trat0	Trat60	Trat120	Trat180
pH art	S	7,41 $\pm$ 0,04	7,39 $\pm$ 0,06	7,34$\pm$0,05*	7,33$\pm$0,05*†	7,28$\pm$0,09*†	7,40 $\pm$ 0,04	7,42 $\pm$ 0,03	7,43 $\pm$ 0,04
	NS	7,39 $\pm$ 0,04	7,36 $\pm$ 0,08	7,30 $\pm$ 0,06	7,20$\pm$0,06*†A				
PaCO ₂ (mmHg)	S	41,1 $\pm$ 2,9	36,7 $\pm$ 5,0	42,3$\pm$4,4†	41,9 $\pm$ 5,4	43,5$\pm$5,1†	40,6 $\pm$ 4,3	42,9$\pm$11,4†	39,3 $\pm$ 4,5
	NS	39,9 $\pm$ 4,7	35,7 $\pm$ 7,4	37,8$\pm$1,9A	34,7 $\pm$ 8,1				
PaO ₂ (mmHg)	S	193,9 $\pm$ 31,6	193,2 $\pm$ 36,5	186,1 $\pm$ 35,2	191,1 $\pm$ 34,1	174,7$\pm$24,7*†	176,3$\pm$31,4*†	183,1$\pm$30,6	182,8$\pm$26,3
	NS	199,0 $\pm$ 18,2	163,5 $\pm$ 39,5	171,8 $\pm$ 45,8	181,4 $\pm$ 52,5				
BIC (mmol/L)	S	25,6 $\pm$ 1,9	21,7$\pm$3,0*	22,3$\pm$2,4*	21,3$\pm$2,1*	20,7$\pm$2,5*	24,9$\pm$2,1†	25,3$\pm$2,2†	25,9$\pm$2,2†
	NS	23,8 $\pm$ 3,7	19,0 $\pm$ 3,9	17,6$\pm$2,5A	13,0$\pm$4,6*A				
BE (mmol/L)	S	1,9 $\pm$ 2,3	-1,7$\pm$3,2*	-2,3$\pm$2,8*	-3,2$\pm$2,1*	-5,1$\pm$3,1*†	0,9$\pm$2,3†	1,5$\pm$2,2†	2,4$\pm$2,2†
	NS	-0,2 $\pm$ 3,8	-4,4 $\pm$ 4,5	-6,8$\pm$3,3A	-13,3$\pm$5,1*A				
SvO ₂ (%)	S	78,8 $\pm$ 5,7	45,4$\pm$19,7*	53,3$\pm$13,3*	51,7$\pm$14,1*	78,2$\pm$4,4†	70,6$\pm$9,1†	67,0$\pm$11,0*†	69,7$\pm$6,9†
	NS	79,1 $\pm$ 5,5	41,7$\pm$13,5*	40,9$\pm$24,3*	25,2$\pm$11,1*A				
Lactato (mmol/L)	S	1,6 $\pm$ 0,5	3,7$\pm$1,6*	3,7$\pm$1,4*	4,0$\pm$1,6*	6,9$\pm$1,6*†	3,0$\pm$0,9*	1,8$\pm$0,9†	1,6$\pm$0,9†
	NS	1,7 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 1,4	7,2$\pm$2,4*†A	11,7$\pm$4,4*†A				
K (mmol/L)	S	3,9 $\pm$ 0,2	5,0$\pm$1,0*	4,2$\pm$0,3†	4,3$\pm$0,5†	4,0$\pm$0,4†	4,4$\pm$0,3*†	4,5$\pm$0,3*	4,5$\pm$0,4*
	NS	4,1 $\pm$ 0,4	5,4 $\pm$ 1,6	5,3$\pm$0,6A	6,0$\pm$1,0*A				
Na (mmol/L)	S	141 $\pm$ 3	139 $\pm$ 2*	139 $\pm$ 2	141 $\pm$ 2	138$\pm$3*	136$\pm$2*†	136$\pm$3*†	136$\pm$2*†
	NS	142 $\pm$ 3	141 $\pm$ 4	138 $\pm$ 2	138$\pm$2A				
Ht (%)	S	27 $\pm$ 2	26 $\pm$ 3	27 $\pm$ 3	27 $\pm$ 3	14$\pm$2*†	16$\pm$2*†	17$\pm$2*†	17$\pm$2*†
	NS	27 $\pm$ 2	25 $\pm$ 3	27 $\pm$ 5	26 $\pm$ 3				

pH art = pH arterial; PaCO₂=pressão parcial de CO₂ arterial; PaO₂=pressão parcial de oxigênio arterial; BIC=concentração de bicarbonato arterial; BE=excesso de base arterial; SvO₂=saturação venosa mista; Lactato=concentração de lactato arterial; K=concentração de potássio arterial; Na=concentração de sódio arterial; Ht=hematócrito; CH0 = imediatamente após choque; CH30 = 30 minutos de choque; CH60 = 60 minutos de choque; Trat0 = imediatamente após fim do tratamento; Trat60 = 60 minutos após tratamento; Trat 120 = 120 minutos após tratamento; Trat 180 = 180 minutos após tratamento; *=Diferente de Basal (Tukey/Dunn); †= diferente de CH0 (Tukey/Dunn); A = grupo NS diferente do grupo S (Teste t não pareado/Mann-Whitney).

Figura 3 - Comportamento das variáveis hemodinâmicas, hemogasométricas e eletrólitos durante choque hemorrágico e após reposição volêmica em suínos

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Nossos achados provenientes da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca mostram uma diminuição da atividade simpática (LF) nos momentos iniciais do sangramento e recuperação durante a manutenção do choque hemorrágico em ambos os grupos, sem distinção entre os animais sobreviventes e não sobreviventes. Observou-se ainda, nos animais sobreviventes, um aumento da atividade simpática depois do tratamento (2 e 3 horas pós reposição volêmica). A modulação parassimpática (HF) apresentou um ligeiro aumento nos momentos iniciais do sangramento, principalmente nos animais não sobreviventes. Ainda, a hemorragia resultou em aumento de índices de VFC como SD, variância e RMSSD nos momentos iniciais do sangramento, voltando aos valores basais nos momentos tardios do choque hemorrágico. Esse aumento foi mais precoce (Hemo 5min) no grupo de animais sobreviventes.

A resposta compensatória à redução da volemia envolve o aumento da frequência cardíaca e da resistência vascular periférica. Essa compensação autonômica é mediada pela inibição parassimpática e ativação do eferente neural simpático do coração e da vasculatura (Cooke et al., 2006).

Estudos com modelos de hemorragia controlados em animais demonstram duas fases de compensação autonômica: 1) fase de hiperativação simpática, resultando na manutenção da pressão arterial e da perfusão dos órgãos centrais pela vasoconstrição; e 2) fase de inibição simpática, resultando em vasodilatação, bradicardia, e eventual colapso cardiovascular. A manutenção de uma descarga

neural simpática robusta parece ser um pré-requisito para a compensação hemodinâmica durante a hemorragia (Cooke et al., 2006).

A análise da VFC no domínio da frequência tem sido extensivamente aplicada ao paciente crítico humano com achados um tanto quanto interessantes. Cooke et al. (2006) afirmam que o benefício primário da análise no domínio da frequência sobre a análise no domínio do tempo é a capacidade de separar as variabilidades em componentes de frequência que são relacionados a processos fisiológicos. Mansier et al. (1996) e Mäkikallio et al. (2001) afirmam que os métodos do domínio do tempo apresentam limitações importantes, especialmente em relação a possíveis não estacionariedades dos sinais.

Goldstein et al. (1998) verificaram em 135 pacientes pediátricos admitidos na UTI que as medidas de LF e HF apresentaram correlação inversa com o escore de severidade da doença, ou seja, a redução de LF e o aumento de HF se relacionaram a um maior escore de gravidade. O mesmo grupo já havia utilizado a análise da VFC para diferenciar morte cerebral em pacientes pediátricos vítimas de lesão cerebral quando verificaram que $LF_{total\ power}$ foi significativamente diferente entre os grupos (lesão x morte cerebral) corroborando com a hipótese do estudo de que a variabilidade da frequência cardíaca seria diferente entre os pacientes com lesão cerebral versus morte cerebral. (Goldstein et al., 1993).

Winchell e Hoyt (1996) já haviam verificado que uma menor atividade simpática relativa à atividade vagal foi preditora de morte em pacientes de UTI, enquanto o predomínio da atividade simpática foi associado à sobrevivência.

Cooke et al. (2006) aplicaram a análise da VFC durante o transporte pré-hospitalar (helicóptero) em pacientes vítimas de trauma e compararam os dados

(ECG) retrospectivos de sobreviventes (n=15) e não sobreviventes (n=15). Verificaram que as medidas de variabilidade da frequência cardíaca se comportaram diferentemente entre S e NS. Os pacientes não sobreviventes apresentaram menor valor do componente de baixa frequência normalizado (LF_{nu}) e maior valor do componente de alta frequência normalizado (HF_{nu}), além de maior razão LF/HF. Eles concluíram que baixas pressões de pulso e o relativo predomínio do parassimpático sobre o simpático caracterizou e separou os pacientes que sobreviveram dos não sobreviventes.

Nossos achados, embora não significante estatisticamente, corroboram com os estudos previamente mencionados em que o relativo predomínio da atividade vagal foi capaz de prever mortalidade, sugerindo que uma adequada resposta ao choque hemorrágico seja caracterizada por uma inibição parassimpática compensatória e progressiva.

Previamente, Kawase et al. (2000) observaram em cães submetidos à hemorragia maciça (até PAM 50 mmHg) duas respostas distintas: bradicardia seguida de taquicardia e taquicardia contínua. As variáveis de VFC mostraram uma predominância do sistema parassimpático (LF e HF aumentados) no grupo bradicardia e predomínio simpático (aumento de LF) nos animais taquicárdicos. Com a progressão da hemorragia, houve supressão das atividades simpática e parassimpática, e aumento da frequência cardíaca em ambos os grupos. Os animais que responderam com taquicardia inicial parecem ter uma melhor evolução, entretanto, o modelo empregado não possibilitou esta conclusão.

Similarmente, Butler et al. (1994) documentou em humanos inibição parassimpática cardíaca e estimulação simpática utilizando como modelo de hipovolemia central a pressão negativa da região corporal inferior (LBNP).

Uma resposta de inibição simpática que se sucede a um curto período de ativação foi verificada por Skoog et al. (1985) em ratos anestesiados submetidos à hemorragia. Os autores propuseram que essa inibição simpática tivesse sido mediada por aferentes vagais cardíacos sensíveis a estímulos mecânicos e ativados pela redução no enchimento cardíaco. Koyama et al. (1988) verificaram uma redução da atividade simpática em seus estudos com hemorragia em cães anestesiados. Propuseram que a isquemia cerebral prolongada poderia ser a causa da depressão do efluxo simpático no choque. A supressão simpática foi sugerida como um mecanismo fundamental no desenvolvimento de choque circulatório em humanos submetidos a modelo de hipovolemia de LBNP (Convertino et al., 2004).

Na tentativa de se obter a resposta inicial de aumento da atividade simpática em resposta ao sangramento, dividimos a avaliação do período de hemorragia em períodos de 5 minutos. Com essa análise, verificamos uma diminuição da atividade simpática nos momentos iniciais da hemorragia (Hemo 5min e Hemo 10min) e posterior aumento após estabelecimento do choque (Choque 30) e nova diminuição no momento mais tardio do choque (Choque 60).

Analisando nossos resultados das variáveis hemodinâmicas em relação ao modelo de hemorragia utilizado (60% do volume total de sangue estimado em 14 minutos), verificamos que: 1) o modelo causou hipotensão grave. A reposição volêmica efetivamente restaurou a PAM que, progressivamente, se reduz nos tempos subsequentes em razão da distribuição do cristalóide do meio intravascular para o

espaço intersticial; 2) o grupo NS apresentou menor pressão arterial e maior FC que o grupo S; 3) a despeito da taquicardia e do aumento da resistência vascular sistêmica observada em ambos os grupos, o grupo NS não foi capaz de recrutar uma pré-carga suficiente para manter o débito cardíaco capaz de garantir uma pressão de perfusão mínima para os tecidos e coronárias. Portanto, uma provável hipóxia miocárdica associada a achados adicionais deste estudo, como o aumento dos níveis de potássio e queda do pH, podem explicar a queda da *performance* cardíaca do grupo NS. 4) O volume de Ringer lactato, que é recomendado pela literatura médica com base em sua baixa capacidade efetiva de expansão plasmática, pode ter sido excessivo em um primeiro momento, a ponto de causar elevação demasiada das pressões de enchimento, do débito cardíaco e hipertensão pulmonar, o que pode prejudicar a função pulmonar como já demonstrado por Margarido et al. (2006) em suínos submetidos à hemodiluição normovolêmica aguda e ressuscitados com coloide versus grandes volumes de Ringer lactato. Esse achado, está de acordo com a controvérsia atual em torno da estratégia de ressuscitação convencional nas hemorragias graves (classes III e IV da ATLS), que preconiza o uso de grandes volumes de fluido, pois existem evidências de que essa estratégia pode deslocar coágulos, exacerbar o sangramento, a coagulopatia, a hipotermia e, portanto, aumentar a mortalidade.

Nossos resultados das variáveis hemogasométricas e dos eletrólitos demonstraram dois achados principais: 1) a resposta metabólica de NS foi diferente de S. Embora o pH do grupo NS só tenha sido significativamente diferente do grupo S em um momento tardio (CH60), as alterações no bicarbonato e no excesso de base foram precoces e maiores (CH30 e CH60). Essa resposta foi documentada por Torres

Filho e cols. (2009) em ratos (n=44) quando verificaram que as mudanças no bicarbonato, no excesso de base e no lactato aconteceram tão logo a hemorragia foi iniciada e que essas mudanças foram mais pronunciadas em NS; 2) o lactato se comportou como um marcador de perfusão precoce e capaz de identificar a pior condição perfusional do grupo NS; 3) o potássio se elevou de maneira precoce em resposta ao choque hemorrágico, e essa elevação foi maior no grupo NS e progrediu com a deterioração hemodinâmica. Esses achados corroboram com os estudos de Torres et al. (2004) que verificaram que os únicos parâmetros que se mostraram diferentes entre não sobreviventes e sobreviventes foram o pH (acidose metabólica), e os níveis de potássio (elevação) que, aliás, foi o único parâmetro significativamente diferente entre os grupos em todos os tempos investigados (horas: 0,5, 1, 2, 3 e 4). Resultados semelhantes foram observados por Rocha Filho et al. (2010) que, verificando o comportamento dos níveis séricos de potássio em modelo de hemorragia em porcos, notaram aumento significativo em todos os animais do estudo. Esse aumento dos níveis séricos do potássio em resposta ao choque hemorrágico ocorreu de maneira precoce e progrediu com a alteração hemodinâmica. Os autores demonstraram forte correlação entre o aumento do potássio sérico e o aumento dos níveis de lactato, a redução da SvO₂, a redução do pH e o aumento da pCO₂.

A identificação da deterioração fisiológica antes de mudanças significativas nos sinais vitais convencionais permanece um grande desafio no cuidado do paciente crítico. Apesar do progresso dos estudos com VFC, e suas correlações com indicadores de gravidade e de mortalidade, permanece controverso como exatamente medir ou relatar a VFC. Mesmo hoje, não existem padrões ou diretrizes em pacientes

no trauma e nem há recomendações específicas para lidar com valores anormais. Assim, sua adoção como técnica de rotina na avaliação do paciente fica inibida. Há discordância sobre seu valor prático como uma ferramenta de triagem no trauma.

Os resultados e as conclusões deste estudo devem ser considerados no contexto de algumas limitações importantes que devem ser ponderadas ao se realizar comparações com estudos de outros autores. Destacamos:

1) embora tenha-se manualmente filtrado os ritmos ectópicos identificados pelo *software* de análise da VFC, nós não excluimos esses pacientes da análise;

2) os resultados de análise da VFC foram inteiramente baseados em variáveis no domínio da frequência e do tempo por meio do *software* CardioSeries®. Até mesmo em uma busca superficial pela literatura verificamos muitas alternativas para acessar a VFC;

3) embora os dados tenham sido coletados prospectivamente, a análise dos dados da VFC não estava disponível em tempo real. As medidas provenientes da análise espectral da VFC foi realizada alguns dias depois de sua mensuração. Para que tenha aplicação clínica, as medidas precisam ser disponibilizadas em tempo real. O verdadeiro teste de sua aplicabilidade será quando os profissionais puderem utilizá-las na tomada de decisão clínica;

4) os animais ficaram durante todo o período de avaliação anestesiados e ventilados mecanicamente, o que limita a avaliação do componente vagal da VFC;

5) o tamanho da amostra é relativamente pequeno ($n=20$), devido a limitações de aspecto ético para o uso de um número maior de animais. O de animais se torna mais limitante no grupo dos animais não-sobreviventes (7 animais).

6) por último, a maior limitação do estudo é relativo ao curto período de observação pós-hemorragia (duração do choque de uma hora) e ao uso de um volume de fluido para reposição volêmica baseado em uma recomendação convencional. Entretanto, guiar a reposição de maneira diferente seria complexo e se distanciaria da rotina clínica diária. Se o período de observação do choque hemorrágico fosse superior a 60 minutos, as diferenças na função cardiovascular e na VFC seriam mais evidentes entre grupos (com possível aumento do número de óbitos), porém foi preconizado aproximar o estudo do cenário de rotina do trauma e o tempo de atendimento desse paciente.

Os achados do estudo permitem apontar como perspectivas futuras, a exploração da VFC como ferramenta complementar para avaliar o comportamento autonômico no paciente hemorrágico. Contudo, sua aplicabilidade clínica, neste cenário de rápida tomada de decisão, dependerá da disponibilidade de suas medidas em tempo real e do desenvolvimento e padronização do uso de softwares com métodos de filtragem capazes de detectar intervalos RR anormais e corrigí-los.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Com base no método utilizado e nos resultados observados neste estudo, concluímos que:

- A análise da VFC não identificou e separou os animais sobreviventes dos não sobreviventes submetidos ao choque hemorrágico;
- Variáveis hemodinâmicas como índice cardíaco e pressão arterial e variáveis metabólicas como BE, lactato e potássio distinguem mais precocemente os animais sobreviventes dos não sobreviventes;

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213(4504):220-2.

Batchinsky AI, Cooke WH, Kuusela T, Cancio LC. Loss of complexity characterizes the heart rate response to experimental hemorrhagic shock in swine. *Crit Care Med*. 2007;35(2):519-25.

Batchinsky AI, Cooke WH, Kuusela TA, Jordan BS, Wang JJ, Cancio LC. Sympathetic nerve activity and heart rate variability during severe hemorrhagic shock in sheep. *Auton Neurosci*. 2007;136(1-2):43-51.

Batchinsky AI, Skinner JE, Necsoiu C, Jordan BS, Weiss D, Cancio LC. New measures of heart-rate complexity: effect of chest trauma and hemorrhage. *J Trauma*. 2010;68(5):1178-85.

Butler GC, Yamamoto Y, Hughson RL. Fractal nature of short-term systolic BP and HR variability during lower body negative pressure. *Am J Physiol*. 1994;267(1 Pt 2):R26-33.

Chatpun S, Cabrales P. Cardiac systolic function recovery after hemorrhage determines survivability during shock. *J Trauma*. 2011;70(4):787-93.

Chatzimichali A, Zoumprouli A, Metaxari M, Apostolakis I, Tzanakis N, Askitopoulou H. Heart rate variability may identify patients who will develop severe bradycardia during spinal na anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:234-41.

Chen WL, Kuo CD. Characteristics of heart rate variability can predict impending septic shock in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med*. 2007;14(5):392-7.

Convertino VA, Ludwig DA, Cooke WH. Stroke volume and sympathetic responses to lower body negative pressure reveal new insight into circulatory shock in humans. *Autonomic Neurosci*. 2004;111:127-34.

Cooke WH, Rickards CA, Ryan KL, Convertino VA. Autonomic compensation to simulated hemorrhage monitored with heart period variability. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1892-9.

Cooke WH, Salinas J, Convertino VA, Ludwig DA, Hinds D, Duke JH, et al. Heart rate variability and its association with mortality in prehospital trauma patients. *J Trauma*. 2006;60(2):363-70; discussion 70.

Deschamps A, Denault A. Analysis of heart rate variability: useful tool to evaluate autonomic tone in the anesthetized patient? *Can J Anaest*. 2008;55:208-13.

Fan SZ, Cheng YJ, Liu CC. Heart rate variability-a useful non-invasive tool in anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1994;32:51-6.

Filipovic M, Jeger R, Probst C, Girard T, Pfisterer M, Gürk L, Skarvan K, Seeberger MD. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1767-76.

Fraga AO, Fantoni DT, Otsuki DA, Pasqualucci CA, Donadio Abduch MC, Auler JO Jr. Evidence of myocardial defects under extreme acute normovolemic hemodilution with hydroxyethyl starch and lactated ringer's solution. *Shock*. 2004; 24(4):388-95.

Frankel DA, Acosta JA, Anjaria DJ, Porcides RD, Wolf PL, Coimbra R et al. Physiologic response to hemorrhagic shock depends on rate and means of hemorrhage. *J Surg Res.* 2007;143(2):276-80.

Fujiwara Y, Sato Y, Shibata Y, Asakura Y, Nishiwaki K, Komatsu T. A greater decrease in blood pressure after spinal anaesthesia in patients with low entropy of the RR interval. *Acta Anesth Scand.* 2007;51:1161-5.

Gang Y, Malik M. Heart rate variability in critical care medicine. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8:371-5.

Goldstein B, DeKing D, DeLong DJ, et al.. Autonomic cardiovascular state after severe brain injury and brain death in children. *Crit Care Med.* 1993;21:228-233.

Goldstein B, Fiser DH, Kelly MM, Mickelsen D, Ruttimann U, Pollack MM. Descomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness, and outcome. *Crit Care Med.* 1998;26:352-7.

Goldstein B, Mickelsen D, Want A, Tipton R, Cox C, Woolf PD. Effect of N(G)-nitro-L-arginine methyl ester on autonomic modulation of heart rate variability during hypovolemic shock. *Crit. Care Med.* 1999;27:2239-45.

Goldstein B, Ellenby MS. Heart rate variability and critical illness: potential and problems. *Crit Care Med.* 2000;28:3939-40.

Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M, Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H728-34.

Haney MF, Wiklund U. Can heart rate variability become a screening tool for anesthesia-related hypotension? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:1289-91.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.

Huang CJ, Kuok CH, Kuo TB, Hsu YW, Tsai PS. Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:542-8.

Kawase M, Komatsu T, Nishiwaki K, Kimura T, Fujiwara Y, Takahashi T, et al. Heart rate variability during massive hemorrhage and progressive hemorrhagic shock in dogs. *Can J Anaesth*. 2000;47(8):807-14.

Kennedy HL. Heart rate variability - a potential, noninvasive prognostic index in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 1998;26:213-4.

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256-62.

Knüttgen D, Trojan S, Weber M, Wolf M, Wappler F. Pre-operative measurement of heart rate variability in diabetics: a method to estimate blood pressure stability during anaesthesia induction. *Anaesthesist*. 2005;54:442-9.

Koyama S, Aibiki M, Kanai K, Fujita T, Miyakawa K. Role of central nervous system in renal nerve activity during prolonged hemorrhagic shock in dogs. *Am J Physiol*. 1988;254(5 Pt 2):R761-9.

Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1725-33.

Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg*. 2007;105:1548-60.

Ley EJ, Salim A, Kohanzadeh S, Mirocha J, Margulies DR. Relative bradycardia in hypotensive trauma patients: a reappraisal. *J Trauma*. 2009;67(5):1051-4.

Madwed JB, Cohen RJ. Heart rate response to hemorrhage-induced 0.05-Hz oscillations in arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1991;260:H1248-53.

Mansier P, Clairambault J, Charlotte N, Médigue C, Vermeiren C, LePape G et al. Linear and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview. *Cardiovasc Res*. 1996;31(3):371-9.

Mäkikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A et al. Fractal analysis and time- and frequency domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2001;87(2):178-82.

Margarido CB, Margarido NF, Otsuki DA, Fantoni DF, Marumo CK, Kitahara FR, Magalhães AA, Pasqualucci CA, Auler Jr JOC. Pulmonary function is better preserved in pigs when acute normovolemic hemodilution is achieved with hydroxyethyl starch versus lactated Ringer's solution. *Shock*. 2007;27(4):390-6.

Matkabi MA. Basic and pharmacology of the autonomic nervous system. In: Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, Longnecker DE, eds. *Principle and practice of anesthesiology*. St Louis: Mosby Year Book, 1993. p.1471-6.

Morris JA, Jr., Norris PR, Ozdas A, Waitman LR, Harrell FE, Jr., Williams AE et al. Reduced heart rate variability: an indicator of cardiac uncoupling and diminished physiologic reserve in 1,425 trauma patients. *J Trauma*. 2006;60(6):1165-73; discussion 73-4.

Neukirchen M, Kienbaum P. Sympathetic nervous system: evaluation and importance for clinical general anesthesia. *Anesthesiology*. 2008;109:1113-31.

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Res*. 1986;59(2):178-93.

Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst*. 1988;23(2):143-53.

Palazzolo JA, Estafanous FG, Murray PA. Entropymeasures of heart rate variation in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1997;274:H1099–105.

Parati G, Mancina G, Di Rienzo M, Castiglioni P. Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol*. 2006;101:676-8 (discussion 681-672).

Poletto R, Janczak AM, Marchant-Forde RM, Marchant-Forde JN, Matthews DL, Dowell CA, et al. Identification of low and high frequency ranges for heart rate variability and blood pressure variability analyses using pharmacological autonomic blockade with atropine and propranolol in swine. *Physiol Behav*. 2011;103(2):188-96.

Pumpřla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84(1):1-14.

Radespiel-Tröger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Muck-Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin Auton Res*. 2003;13(2):99-102.

Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve*. 1997;20:919-37.

Ribeiro JP, Moraes Filho RS. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. *Rev Bras Hipertens*. 2005;12(1):14-20.

Rickards CA, Ryan KL, Ludwig DA, Convertino VA. Is heart period variability associated with the administration of lifesaving interventions in individual prehospital trauma patients with normal standard vital signs? *Crit Care Med*. 2010;38(8):1666-73.

Rocha Filho JA, Nani RS, D'Albuquerque LA, Holms CA, Rocha JP, Sa Malbouisson LM et al. Hyperkalemia accompanies hemorrhagic shock and correlates with mortality. *Clinics (São Paulo)*. 2009;64(6):591-7.

Rocha Filho JA, Nani RS, D'Albuquerque LA, Malbouisson LM, Carmona MJ, Rocha ESM, et al. Potassium in hemorrhagic shock: a potential marker of tissue hypoxia. *J Trauma*. 2010;68(6):1335-41.

Ruane-O'Hora T, Hall WJ, Markos F. The effect of alphaxalone-alphadolone, propofol, and pentobarbitone anaesthesia on the beta-endorphin and ACTH response to haemorrhage in the pig. *Can J Physiol Pharmacol*. 2011;89(7):521-6.

Ruane-O'Hora T, Hall WJ, Markos F. The effect of ketamine and saffan on the beta-endorphin and ACTH response to hemorrhage in the minipig. *Physiol Res*. 2009;58(6):799-805.

Ryan KL, Rickards CA, Ludwig DA, Convertino VA. Tracking central hypovolemia with ecg in humans: cautions for the use of heart period variability in patient monitoring. *Shock*. 2010;33(6):583-9.

Santamaria LB. La neuropatia autonómica como factor de riesgo anestésico. *Minerva Anestesiologica*. 1994;60(Suppl. 1):123-9.

Schmidt HB, Werdan K, Müller-Werdan U. Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7:314-22.

Skaf HD, Silva FD, Rocha Filho J. Reposição volêmica. In: Auler Jr JOC, Carmona MJC, Torres LMA, Saito A. *Anestesiologia básica: manual de anestesia, dor e terapia intensiva*. Barueri:Manole, 2011. p. 274-87.

Skoog P, Mansson J, Thoren P. Changes in renal sympathetic outflow during hypotensive haemorrhage in rats. *Acta Physiol Scand*. 1985;125(4):655-60.

Stys A, Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol*. 1998;21(10):719-24.

Torres LN, Torres Filho IP, Barbee RW, Tiba MH, Ward KR, Pittman RN. Systemic responses to prolonged hemorrhagic hypotension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H1811-20.

Torres Filho IP, Torres LN, Pittman RN. Early physiologic responses to hemorrhagic hypotension. *Transl Res*. 2010;155(2):78-88.

Victorino GP, Battistella FD, Wisner DH. Does tachycardia correlate with hypotension after trauma? *J Am Coll Surg*. 2003;196:679-84.

Winchell RJ, Hoyt DB. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. *J Surg Res*. 1996;63:11-6.

Yien HD, Hseu SS, Lee LC, Kuo TB, Lee TY, Chan SH. Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals as prognostic tool for the prediction of patient outcome in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1997;25:258-66.