MARCOS ANTÔNIO DE OLIVEIRA

**Análise contínua de medidas de cateter de artéria pulmonar
volumétrico ecotransesofágico, variações da pressão arterial
sistêmica e marcadores de hipoperfusão tissular no choque
hemorrágico em suínos**

São Paulo
2009

MARCOS ANTÔNIO DE OLIVEIRA

**Análise contínua de medidas de cateter de artéria pulmonar
volumétrico ecotransesofágico, variações da pressão arterial
sistêmica e marcadores de hipoperfusão tissular no choque
hemorrágico em suínos**

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

Área de concentração: Anestesiologia

Orientador:

Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior.

São Paulo
2009

Dados Internacionais de Catalogação na publicação (CIP)

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

©Reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Marcos Antônio

Análise contínua de medidas de cateter de artéria pulmonar volumétrico ecotransesofágico, variações da pressão arterial sistêmica e marcadores de hipoperfusão tissular no choque hemorrágico em suínos.

Tese (doutorado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Anestesia

Área de concentração: Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior.

Descritores: 1- Monitorização fisiológica 2.Choque Hemorrágico 3.Cuidados críticos 4-Suínos

USP/FM/SBD-379/09

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Otacílio (in memoriam) e Maria Helena, pelo imensurável apoio, amor e dedicação.

À minha companheira de todos os momentos, Cristiane, pelo incentivo, amor e paciência.

Aos meus filhos, Luisa, Vitor Leonardo e Nicolas, por serem a melhor parte do que eu sou.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Jr. pela orientação e inestimáveis confiança, apoio e dedicação recebidas.

À Dra. Denise Aya Otsuki por todos os ensinamentos e amizade e pela imprescindível colaboração e apoio na execução deste estudo, um exemplo a ser seguido.

Ao Dr. Marcel Rezende Lopes pelo incentivo e imprescindível colaboração na execução deste projeto, seu apoio e amizade de grande valor.

Ao Sr. Gilberto Nascimento pelo imenso auxílio prestado no Laboratório de Anestesiologia Experimental LIM-08, que possibilitou a realização deste estudo.

Ao meu amigo Dr. Vivaldo Soares Neto pela compreensão e auxílio sempre presente.

Esta tese está de acordo com:

Referências: Adaptado de *Internacional Committe of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, valeria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1.INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVOS	03
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	04
4 MATERIAL E MÉTODO.....	12
4.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO E COMISSÃO DE ÉTICA	12
4.2 ANIMAIS.....	12
4.3 ESTUDO PILOTO	13
4.4 PROCEDIMENTOS	13
4.5 AVALIAÇÃO PARAMÉTRICA	18
4.5.1 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS.....	18
4.5.2 PARÂMETROS DE OXIGENAÇÃO.....	22
4.6 DELINEAMENTO DO EXPERIMENTO.....	26
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
5 RESULTADOS.....	27
5 DISCUSSÃO.....	43
7 CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS	50
APÊNDICE	61

LISTA DE ABREVIATURAS

BE: base excess
cm: centímetro
Ca O₂: conteúdo arterial de oxigênio
CAM
CO₂ gap: diferença tensão carbono arterial venoso
°C: grau Celsius
DC: débito cardíaco
D down: "Delta down"
d up: "Delta up"
DO₂ : oferta de oxigênio
DP: desvio padrão
dUp: "Delta up"
FE (ETE): fração de ejeção ventricular esquerdo ecotransesofágico
ETCO₂: dióxido de oxigênio expirado
ETE: ecocardiografia transesofágica
FC: frequência cardíaca
FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito
FI O₂: fração inspirada de oxigênio
g grama
G1 grupo 1
G2 grupo 2
G3 grupo 3
GDHT terapia hemodinâmica guiada por objetivos
H₂O água
Hb: hemoglobina
HCO₃: bicarbonato
HT: hematócritos
IAEVP índice de água extravascular pulmonar
IC: índice cardíaco
IDO₂: índice de oferta de oxigênio
IVO₂: índice de consumo de oxigênio
IRVP: índice da resistência vascular pulmonar
IRVS: índice da resistência vascular sistêmica
IS: índice sistólico
ITBV: volume sanguíneo intratorácico;
IVDFVD: índice de volume diastólico final de ventrículo direito
IVS índice de volume sistólico
IWRVP índice de trabalho de resistência vascular pulmonar
IWRVS índice de trabalho de resistência vascular sistêmico
K: constante
Kg: quilograma
MHz megahertz
Mg: miligrama
ml: milímetro
min: minuto
ml/min: milímetros por minuto

mmHG: milímetros de mercúrio
P: peso do animal
PaO₂: pressão parcial de oxigênio
PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono
PAD: pressão de átrio direito
PADS: pressão arterial diastólica sistêmica
PAM: pressão arterial média
PAP: pressão arterial pulmonar
PAS: pressão arterial sistólica
PEEP: pressão positiva expiratória final
PCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono
pHi : pH intermucoso
PJ O₂: pressão de oxigênio de bulbo jugular
POAP: pressão arterial pulmonar ocluída
Ppmax: pressão de pulso máxima
Ppmin: pressão de pulso mínima
PrCO₂: dióxido de carbono gástrico
PVC: pressão venosa central
PVO₂: pressão parcial de oxigênio
R0 reposição inicial
R60 reposição 60 minutos
R120 reposição 120 minutos
SC: superfície corpórea
SV volume sistólico
SvO₂: saturação venosa mista de oxigênio
SaO₂: saturação arterial de oxigênio
SjO₂ saturação bulbo jugular
SVV: variação de volume sistólico
SVmax: variação do volume sistólico máxima
SVmin: variação do volume sistólico mínimo
Te O₂: taxa de extração de oxigênio
UTI unidade de terapia intensiva
VDF: volume diastólico final
VDF (ETE) volume diastólico final ecotransesofágico
VDFG: volume diastólico final global
VDFVD: volume diastólico final de ventrículo direito
VPA: variação pressão arterial
VPP: variação pressão de pulso
VPS: variação pressão sistólica
VST: volume sanguíneo torácico
VVS: variação do volume sistólico

LISTA DE FIGURAS

Descrição	Página
Figura 1 – Representação esquemática da curva de Frank Starling	08
Figura 2 – Curva de variação da pressão sistólica – VPS	10
Figura 3 – Curva de variação de pressão de pulso VPP	11
Figura 4 – Delineamento experimental	17
Figura 5 – PAM	30
Figura 6 – PVC	31
Figura 7 – PAOP	31
Figura 8 – PAP	32
Figura 9 – IC	32
Figura 10 – IRVS	33
Figura 11 – IRVP	33
Figura 12 – IVDFVD	34
Figura 13 – VDF – ECO (ETE)	34
Figura 14 – VPP	35
Figura 15 – VVS	35
Figura 16 – IAPEV	36
Figura 17 – IVDFG	36
Figura 18 – IDO ₂	37

Figura 19 – pH Arterial	38
Figura 20 – HCO_3 arterial	38
Figura 21 – pH IT	39
Figura 22 – SVO_2	39
Figura 23 – DAVCO_2	40
Figura 24 – Lactato	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros hemodinâmicos dos animais submetidos ao choque hemorrágico e correção com amido hidroxietílico 6% nos grupos VPP, VDF e Controle. São Paulo - 2009	28
Tabela 2 - Parâmetros de oxigenação e metabólicos dos animais submetidos ao choque hemorrágico e correção com amido hidroxietílico 6% nos grupos VPP, VDF e Controle. São Paulo - 2009	29
Tabela 3 - Tabela de Volumes dos animais submetidos ao choque hemorrágico e correção com amido hidroxietílico 6% nos grupos VPP, VDF e Controle. São Paulo - 2009	41

RESUMO

Oliveira MA. *Análise contínua de medidas de cateter de artéria pulmonar volumétrico ecotransesofágico, variações da pressão arterial sistêmica e marcadores de hipoperfusão tissular no choque hemorrágico em suínos. Estudo experimental em suínos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. XXXp.

INTRODUÇÃO: Diferentes parâmetros hemodinâmicos, incluindo os indicadores estáticos de pré-carga cardíaca como o índice de volume diastólico final ventrículo direito (IVDFVD) e parâmetros dinâmicos como a variação de pressão de pulso (VPP) têm sido usados na tomada de decisão para considerar o processo da expansão volêmica em pacientes em estado grave. O objetivo deste estudo foi comparar a reanimação por fluidos guiados tanto por VPP ou IVDFVD após choque hemorrágico induzido experimentalmente. **MÉTODO:** vinte e seis suínos anestesiados e ventilados mecanicamente foram alocados em três grupos: controle (Grupo I), VPP (Grupo II) e IVDFVD (Grupo III). Foi induzido choque hemorrágico por retirada de sangue até atingir a pressão arterial média de 40mmhg, que foi mantida por 60 minutos. Parâmetros foram medidos no tempo basal (B), no tempo do choque (Choque 0), sessenta minutos depois do choque (Choque 60), imediatamente depois da ressuscitação com hidroxietilamido 6% (130/0. 4) (R0), uma hora (R60) e duas horas (R120) depois ressuscitação. Os pontos de avaliação da reanimação por fluidos foram determinados pelo retorno aos valores basais iniciais de VPP e IVDFVD. A análise estatística dos dados foi baseada em ANOVA para medidas repetidas seguidos pelo teste de Bonferroni ($P < 0.05\%$). **RESULTADOS:** O volume e tempo para ressuscitação foram maiores no grupo III do que no grupo II (Grupo III = 1305 ± 331 ml e Grupo II = 965 ± 245 ml; $p < 0.05$ e Grupo III = 24.8 ± 4.7 min e Grupo II = 8.8 ± 1.3 min, $p < 0.01$, respectivamente). Todos os parâmetros estáticos e dinâmicos, bem como os biomarcadores de oxigenação tecidual foram afetados pelo choque hemorrágico e quase todos os parâmetros foram totalmente restaurados após a reanimação em ambos os grupos. **CONCLUSÃO:** Neste estudo em modelo de choque hemorrágico, a reanimação guiada pelo VPP utilizou menor quantidade de fluido e menor quantidade de tempo do que quando guiado por IVDFVD derivado de cateter de artéria pulmonar.

Descritores: 1- Monitorização fisiológica 2. Choque Hemorrágico 3. Cuidados críticos 4- Suínos

SUMMARY

ABSTRACT

Oliveira MA. Continuous analyses of pulmonary, volumetric artery catheter parameters, transesophageal echocardiography, pressure pulse variation, and biomarkers of tissue hypoperfusion during hemorrhagic shock in swine. *Experimental study in swines* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. XXXp.

INTRODUCTION: Different hemodynamic parameters, including static indicators of cardiac preload as right ventricular end-diastolic volume index (RVEDVI) and dynamic parameters as pulse pressure variation (PPV) have been used in the decision-making process regarding volume expansion in critically ill patients. The objective of this study was to compare fluid resuscitation guided by either PPV or RVEDVI after experimentally-induced hemorrhagic shock. **METHODS:** 26 anesthetized and mechanically ventilated pigs were allocated into control (Group-I), PPV (Group-II) and RVEDVI (Group-III). Hemorrhagic shock was induced by blood withdrawal to target mean arterial pressure of 40mmHg, maintained for 60 minutes. Parameters were measured at baseline, time of shock, sixty minutes after shock, immediately after resuscitation with hydroxyethyl starch 6% (130/0.4), one hour and two hours thereafter. The endpoint of fluid resuscitation was determined as the baseline values of PPV and RVEDVI. Statistical analysis of data was based on ANOVA for repeated measures followed by the Bonferroni test ($P < 0.05$). **RESULTS:** Volume and time to resuscitation were higher in Group-III than in Group-II (Group-III = 1305 ± 331 ml and Group-II = 965 ± 245 ml; $p < 0.05$ and Group-III = 24.8 ± 4.7 min and Group-II = 8.8 ± 1.3 min, $p < 0.05$, respectively). All static and dynamic parameters and biomarkers of tissue oxygenation were affected by hemorrhagic shock and nearly all parameters were restored after resuscitation in both groups. **CONCLUSION:** In the proposed model of hemorrhagic shock, resuscitation to the established endpoints was achieved within a smaller amount of time and with less volume when guided by PPV than when guided by pulmonary artery catheter-derived RVEDVI.

Descriptors: physiologic monitoring 2.hemorrhagic shock 3. Critical care
4- Swines

1-INTRODUÇÃO

Os “guidelines” para manejo hemodinâmico de pacientes graves enfatizam a importância de uma adequada reanimação volêmica para uma evolução favorável ⁽¹⁻⁴⁾. Entretanto, somente 40-72% dos pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) são capazes de responder a um desafio volêmico com aumento significativo no volume sistólico ou débito cardíaco ^(1,5-7).

Esses dados enfatizam a necessidade de indicadores preditivos que podem identificar os pacientes que se beneficiarão com a fluidoterapia e aqueles em quem o volume será ineficaz ou mesmo deletério. Embora as pressões de enchimento cardíaco como a pressão venosa central (PVC) e a pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) venham sendo empregadas na prática clínica com esta finalidade, eles podem não ser acurados na determinação da responsividade a fluido ⁽⁸⁾.

Diversos métodos têm sido desenvolvidos para a estimativa da pré-carga e da volemia, incluindo medidas de área e volumes ao final da diástole por ecocardiografia transesofágica (ETE), e de débito cardíaco (DC) e volume diastólico final (VDF) por cateter de artéria pulmonar ^(9,10). Tais técnicas são dispendiosas e invasivas, requerendo no caso do ETE, um grau de especialização.

Embora tradicionalmente os parâmetros estáticos sejam utilizados para guiar a reposição volêmica, diversos estudos apontam a superioridade

dos índices dinâmicos na determinação de responsividade a fluido ^(1,11). Atualmente, monitores comerciais podem calcular de forma automática parâmetros dinâmicos como a variação de pressão de pulso (VPP), fornecendo uma avaliação contínua de responsividade a fluidoterapia ^(4,6).

Estudos recentes em pacientes cirúrgicos mostram que a administração liberal de fluidos resulta em pior evolução, associado a maior tempo de UTI, ventilação mecânica prolongada e maior taxa de infecção ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Por outro lado, os pacientes graves, cuja reposição volêmica foram guiadas pela VPP, apresentaram maior taxa de sobrevida ^(4,15).

Uma questão importante a ser respondida em relação aos pacientes gravemente enfermos é se a reposição volêmica deve ser realizada e se sim, quanto de volume e que parâmetro deve servir de guia. Este estudo experimental foi elaborado para avaliar a utilização da VPP como guia de reanimação volêmica em suínos submetidos a choque hemorrágico, comparando-se ao VDF obtido pelo cateter de artéria pulmonar.

2.OBJETIVOS

Estudar dois métodos de adequação da pré-carga no modelo de choque hemorrágico em porcos: VPP (variação de pressão de pulso) em um monitor que calcula automaticamente este parâmetro em tempo real e um parâmetro estático o IVDFVD (índice volume diastólico final de ventrículo direito) do cateter de Swan Ganz volumétrico, estabelecendo o objetivo de guiar a correção, até os valores iniciais destes parâmetros.

Analisar a adequação da reposição volêmica guiada pelos dois métodos. Para tanto, avaliou-se:

- Parâmetros hemodinâmicos convencionais obtidos pelo cateter de Swan Ganz;
- Parâmetros de oxigenação;
- Parâmetros de perfusão tecidual

3- REVISÃO DA LITERATURA

A correta avaliação da volemia intravascular efetiva em pacientes graves e sob anestesia ou UTI, em ventilação mecânica é de grande importância, principalmente, em perdas de volume de forma aguda e em estados de choque. (4, 9,15-17)

O choque se caracteriza pelo processo de colapso circulatório levando a uma perfusão tecidual inadequada. “O choque é um estado de hipoperfusão tissular generalizada, causado por deficiência da microcirculação em dar o adequado suprimento de nutrientes entre eles, o oxigênio, que leva ao metabolismo anaeróbico e acidose metabólica, gerando ciclos viciosos que tendem a agravar e perpetuar a deficiência original.” (18,19)

A perda de volume circulante (sangue, plasma, líquido) se não revertida a tempo pela atenuação da causa inicial, ou pela terapêutica, pode desencadear alterações que levam a piora do prognóstico. A defesa da queda do volume circulante se faz por alguns mecanismos como: vasoconstrição alfa-adrenérgica, hiperglicemia, liberação de hormônio antidiurético pela neuro-hipófise, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, para minimizar as perdas.

Com a evolução do choque ocorre deficiência na perfusão da microcirculação e obstrução dos capilares pelos leucócitos levando a hipóxia local nos tecidos com acúmulo de metabólicos como: lactatos, íons

hidrogênio, potássio, enzimas lisossômicas, polipeptídeos, autacóides, histamina, bradicinina e prostaglandinas .

As cininas plasmáticas são polipeptídeos vasodilatadores que aumentam a permeabilidade capilar e são liberadas por hipóxia ou endotoxemia a partir de precursores inativos, com cininogênios presentes na fração alfa-2-globulina do plasma. As prostaglandinas e o leucotrienos são sintetizados nos microssomos celulares a partir do ácido araquidônico, respectivamente pela ciclo-oxigenase e pela lipo-oxigenase. Macrófagos, neutrófilos e plaquetas estão envolvidos na geração destas substâncias, que têm ações diversas no sistema cardiovascular.

A combinação dos efeitos da perda de líquidos para os tecidos em hipóxia e a entrada dos fatores teciduais na circulação interferem na função de órgãos vitais. Estes fatores levam a hipercoagulabilidade e microembolização que são comuns no choque complicado e são responsáveis não só por alterações pulmonares, como também pela insuficiência de múltiplos órgãos. O empilhamento de hemácias na microcirculação estagnada e a ocorrência de coagulação intravascular são fenômenos que vêm se sobrepor, agravando ainda mais o prognóstico.

Em todos os tipos de choque é a hipóxia tissular que, ao longo do tempo, produz alterações na microcirculação, que tornam os mecanismos de retroalimentação atuantes e torna o choque irreversível ^(20,21). A correção adequada da volemia em curto espaço de tempo pode restaurar o metabolismo celular. ^(1,2)

A literatura apresenta diversos estudos comprovando que uma correta reposição volêmica assume papel de destaque para a adequada manutenção entre a oferta e o consumo de oxigênio tecidual em pacientes graves ⁽²²⁻²⁴⁾ e traz um grande desafio na escolha do melhores métodos de monitorização hemodinâmica disponíveis atualmente.

O comportamento de variáveis que monitoram a pré-carga tem sido avaliado em diversas situações de choque, determinando quais pacientes responderão, ou não, à reposição volêmica. ^(15,23)

A obtenção das pressões de enchimento cardíaco é um dos métodos de avaliação indireta de pré-carga e pode ser realizada de várias formas. A PVC é utilizada para obtenção de informações do enchimento do átrio direito, medida que tem correlação com o volume de sangue que chega ao coração direito e sofre influência da volemia, complacência das câmaras do miocárdio, da função e mecânica cardíaca, de venoconstrição, da ventilação com pressão positiva e da pós-carga do ventrículo direito.⁽⁹⁾

A POAP é outro parâmetro utilizado. A pressão aferida correlaciona-se com as pressões de átrio esquerdo e diastólica final do ventrículo esquerdo. Entretanto, essa medida também sofre as mesmas interferências, como as descritas na obtenção da pressão venosa central, além da posição da ponta do cateter, mas tem melhor correlação com o débito cardíaco, quando comparada à medida da PVC. ⁽²⁵⁾

O IVDFVD medido por meio da determinação da fração de ejeção da câmara direita obtida da curva de termodiluição do cateter de artéria pulmonar, com sensor de resposta rápida, também é uma técnica para

avaliar pré-carga. Esse método tem sido utilizado em vários estudos como indicador de pré-carga, demonstrando ter melhor correlação com a resposta do débito cardíaco à expansão volêmica, quando comparado com a PVC e POAP. ^(9,25)

A ecocardiografia transesofágica que se vale do princípio do Doppler, que se baseia na medição do fluxo vascular por meio da reflexão de feixes ultrassônicos pelo sangue, é outra forma para se avaliar a volemia. A velocidade do reflexo da onda ultrasônica é diretamente proporcional à velocidade do fluxo. Como o esôfago tem proximidade muito grande da aorta torácica, o posicionamento de sonda flexível com ultra-som Doppler permite a monitorização contínua de variáveis que informam sobre pré-carga, pós-carga e débito cardíaco ⁽²⁶⁾

Os métodos dinâmicos VPP e a variação de pressão sistólica (VPS), não são indicadores de volume ou marcadores de pré carga cardíaca, mas são indicadores da posição onde se encontra o coração na relação de Frank Starling ⁽¹¹⁾.

A Lei de Frank Starling se baseia no princípio mecânico da relação entre a energia de contração muscular em função da distensão da fibra muscular antes da sua contração. Dessa forma, o aumento do retorno venoso (pré-carga) determinará o volume sistólico. Esta relação da pré carga com o volume sistólico não é linear, mas sim a construção de traçado com uma porção ascendente e uma porção plana que mostra a relação da pré carga com volume sistólico (figura 1).

O aumento de volume na pré carga induzirá um significativo aumento no volume sistólico quando estiver na porção ascendente da curva, condição de pré carga dependente do ventrículo. Em contraste, se o ventrículo opera na porção plana da curva, um similar aumento na pré carga não induzirá um significativo aumento do volume sistólico, condição de pré carga independência ⁽¹⁵⁾

Em pacientes com condições fisiológicas normais, ambos ventrículos operam na porção ascendente da curva de Frank Starling. Este mecanismo proporciona uma reserva funcional para uma situação de estresse agudo. Em indivíduos normais o aumento da pré carga leva a aumento significativo do volume sistólico. Para caracterizar paciente como respondedor a expansão volêmica ambos ventrículos devem operar na porção ascendente da curva de Frank Starling. Se um dos ventrículos ou ambos ventrículos operarem na porção plana da curva, o paciente não será respondedor, isto é, seu débito cardíaco não aumentará significativamente em resposta a expansão volêmica. A pré carga dependência demonstra que quando o coração está trabalhando na porção ascendente da curva ele é respondedor e quando está na porção plana da curva não é respondedor a reposição volêmica. ^(11,27).

Figura 1 - Representação esquemática da curva de Frank Starling, mostrando a relação entre a pré carga ventricular eixo x e o volume sistólico eixo y .

Estudos recentes têm enfatizado a utilização de índices dinâmicos de responsividade a fluido. A variação de pressão arterial (VPA) durante ventilação mecânica tem se destacado por ser simples, menos invasiva e ter boa correlação com a pré-carga em pacientes submetidos à ventilação com pressão positiva. (9,25,28-32)

O método é baseado na fisiologia cardiovascular-pulmonar interpretando as informações obtidas por meio de cateterização de uma artéria e análise das mudanças de traçado da pressão arterial durante a ventilação mecânica. (25,29)

Dentre os índices dinâmicos de responsividade a fluido, duas avaliações tem sido empregadas corriqueiramente, o VPS e o VPP. A diferença entre a maior e menor pressão sistólica geradas em um ciclo respiratório é chamada de VPS. ⁽³⁰⁾ Tomando como linha de base a pressão arterial sistólica gerada na fase expiratória, pode-se estudar separadamente, dois eventos: o primeiro que é a diferença entre o pico de pressão (pequeno aumento da pressão arterial sistólica imediatamente após o início da inspiração) e a linha de base (valor da pressão arterial sistólica no final da expiração), o que gera um gradiente pressórico chamado de “Delta Up” (*dUp*). Imediatamente após o “Delta Up”, ocorre uma queda pressórica. Quando se extrai o gradiente gerado entre o valor da linha de base e a menor pressão arterial da fase inspiratória, obtém-se então outra variável designada “Delta Down” (*dDown*), valor que tem demonstrado boa especificidade como indicador da resposta de pré-carga à infusão de volume.

FIGURA 2- Curva de variação da pressão sistólica (VPS) mostrando a pressão de referência no final da apnéia (P_{re}) pressão mais alta acima desta (P_{up}) e a menor pressão dentro deste período respiratório (P_{down})

Assim: $\Delta Up + \Delta Down = VPS$. Quanto menor for esta variação, maior a indicação de pré-carga adequada para determinado paciente.⁽³³⁻³⁶⁾

Estudos recentes mostraram que a variação de pressão sistólica invasiva aparece como um método fidedigno, superior a alguns métodos como eco cardiografia e POAP na predição de hipovolemia em pacientes sob ventilação controlada mecânica.^(37,38)

Em recente revisão, Pinsky e colaboradores⁽³¹⁾ deram ênfase à VPP descrita por Michard e colegas⁽¹⁾, como a relação da diferença entre a pressão de pulso máxima e a pressão de pulso mínima, pela média das

duas. Concluíram que quando este valor é menor que 15%, o débito cardíaco de tais pacientes responde à infusão de fluídos, e, observaram, ainda, o estado em que o paciente se encontra frente a curva de Frank Starling. (figura 1).

A teoria mais aceita para explicar a variação de pulso é baseada no aumento da pressão intratorácica, na inspiração, durante a ventilação com pressão positiva provocando a diminuição do retorno venoso, expressa numa queda da pressão arterial, precedida por um rápido aumento desta, devido ao incremento fugaz do volume ejetado pelo ventrículo esquerdo.

(9,39,40)

FIGURA 3 - Curva de variação de pressão de pulso, onde: PA ,Pressão arterial PVA,Pressão de Vias aéreas PPMax, Pressão de pulso máxima após pressão positiva pulmonar; PPMin, Pressão de pulso mínima após pressão positiva vias aéreas.

Este método demonstrou ser ainda mais sensível que a VPS, POAP, PVC e ETE na detecção de hipovolemia e foi considerado por alguns autores como método fidedigno para avaliar a responsividade a fluidoterapia.

(9,41,25,29-31, 33-37,42)

4- MATERIAL E MÉTODO

4.1 - LOCAL DE REALIZAÇÃO E COMISSÃO DE ÉTICA

Este estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Médica LIM 08 –Laboratório de Anestesiologia Experimental, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, por meio do processo (FAPESP) n.º 2005/59470-0. (Auxílio pesquisa)

O protocolo experimental recebeu o n.º 454/05, foi submetido e aprovado pela Comissão de ética para análise de projeto de pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.2 – ANIMAIS

Foram empregados para o estudo, 32 suínos mestiços Landrace x LargeWhite, jovens, com peso médio de $32,0 \pm 3,4$ Kg provenientes de granjas suínas de alto padrão sanitário e trazidos no mesmo dia do experimento. Os animais foram previamente submetidos a exame clínico completo, sendo descartados aqueles portadores de qualquer anomalia que pudesse interferir no andamento do estudo. Desses 32 animais, três foram utilizados durante o estudo piloto, 29 durante a fase experimental, sendo que

em 26 foram coletados todos os parâmetros inicialmente propostos e 3 animais morreram após indução da anestesia ou durante o choque sem causa definida.

4.3 - ESTUDO PILOTO

Foram utilizados três animais para o estudo piloto, na intenção de determinar se os tempos das medidas seriam suficientes para a realização do trabalho. Após a análise desses animais ampliou-se o número de medidas obtidas de 04 (quatro) para 06 (seis), a fim de obter maior confiabilidade nos dados colhidos.

4.4 – PROCEDIMENTOS

Jejum

Todos os animais utilizados foram submetidos a jejum de 12 (doze) horas, com livre acesso à água, antes de serem submetidos à anestesia para o protocolo experimental.

Procedimento anestésico

A técnica anestésica empregada em todos os animais do experimento constou da administração de midazolam (Dormire, Cristália, São Paulo) na

dose de 0,25 mg/kg associado ao cloridrato de cetamina (Cetamin, Cristália, São Paulo) na dose de 05 (cinco) mg/kg pela via intramuscular como medicação pré-anestésica, logo após a chegada do animal no laboratório. Decorridos 15 minutos, foi estabelecido um acesso venoso na veia marginal da orelha, com um cateter de calibre 20G (Abbocath Tplus, Produtos Hospitalares Abbott, São Paulo SP Brasil). Foi realizado a indução anestésica com a administração de propofol (Fresofol 1%, Fresenius Kabi Áustria GmbH) na dose de 05 (cinco) mg/Kg e em seguida foi feita a intubação orotraqueal dos animais com sonda traqueal de diâmetro apropriado. A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurane 1,0 CAM (1,4 %) (Isoflurane, Cristália, São Paulo) e, para assegurar um relaxamento completo da musculatura, foi mantida a infusão contínua de 5mcg/kg/min de pancurônio (Pavulon, Organon Teknika,) utilizando-se bombas de infusão (Santronic Modelo 680, Santronic, São Paulo). Os pulmões foram ventilados na modalidade volume controlado, com corrente de 8 ml/kg, pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5 cm (H₂O) e fração inspirada de oxigênio de 40%. A frequência respiratória foi ajustada para manutenção da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) de 35-45 mmHg em equipamento para anestesia (Primus, Drager, Lubeck, Germany). A saturação periférica da hemoglobina foi aferida continuamente por meio de oxímetro de pulso (MP40, Philips, Boeblingen, Germany) colocado na língua do animal.

Fluidoterapia

Independente do grupo randomizado realizou-se a reposição volêmica inicial de Ringer lactato (Ringer lactato - Baxter Hospitalar Ltda, São Paulo), 10 ml/Kg, para reposição das perdas do jejum e transporte, sendo que, durante todo o protocolo experimental, os animais também receberam fluidoterapia com Ringer lactato na taxa de 5 ml/Kg/h. Para assegurar a administração correta de fluido, utilizou-se uma bomba de infusão (Anne, Abbott, North Chicago).

Instrumentação e Monitorização

Após a sedação, o animal foi monitorizado com monitor multiparamétrico (Intellivue MP40, Philips, Boeblingen, Alemanha) para obtenção da frequência cardíaca e eletrocardiografia contínua.

Após estabilização do plano anestésico, foi realizada a dissecação da veia jugular interna esquerda, para a introdução do cateter de artéria pulmonar de débito contínuo (Swan Ganz Thermodilution and continuous SvO₂ Catheter Model 744H-7,5F, Edwards California USA) acoplado à monitoração de saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) contínuo, conectado ao monitor de débito cardíaco (Vigilance, Edwards, California USA). Primeiramente o sistema transdutor-registrador foi preenchido com solução salina heparinizadas (Liquemine, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A Jaguaré SP.) e zerado à pressão atmosférica, sendo

conectado ao transdutor de pressão posicionado ao nível da linha axilar média. Assim que foi observada a curva característica de átrio direito, o balão foi insuflado com 1,5 ml de ar e prosseguiu-se a introdução do cateter, constatando sua passagem pelo ventrículo direito, tronco da artéria pulmonar, por meio da verificação do traçado característico. Quando se verificou alteração do traçado com “achatamento da curva”, a pressão de oclusão da artéria pulmonar foi considerada e o cateter foi fixado.

Um cateter de polietileno (Pulsiocath PV2015L20, Pulsion Medical System, Munich, Germany) foi introduzido na artéria femoral direita após a sua dissecação, e acoplado a um transdutor de pressão para obtenção da pressão arterial sistêmica por meio do monitor multiparamétrico (IntelliVue MP40, Philips, Boeblingen, Alemanha). Um outro cateter de polietileno foi introduzido na artéria femoral esquerda, e conectado a um transdutor de pressão para a obtenção do traçado e cálculo das variáveis VPP, VPS, “Delta *Down*” e “Delta *Up*”. Este mesmo acesso foi utilizado para a retirada de sangue durante o choque hemorrágico.

Foi dissecada a veia femoral esquerda para introdução de cateter de polietileno para infusão de fluido durante reposição volêmica.

Dissecou-se a veia jugular direita, para introdução de um cateter intravenoso (Intracath 16, Abbocath Tplus, Produtos Hospitalares Abbott São Paulo SP Brasil) no sentido craniano, por mais ou menos 12 cm, com a ponta tocando a base do crânio, para coleta de sangue do bulbo jugular.

Procedimento experimental

Os animais foram randomizados em três grupos: Grupo VPP (n=10), que consistia na reposição volêmica após o choque, utilizando o parâmetro de VPP inicial coletado do monitor Dixtal; Grupo IVDFVD (n=10) que utilizou o VDF inicial coletado pelo monitor Vigilleu como parâmetro de correção do choque e o Grupo CONTROLE (n=6), onde foi feita apenas a anestesia e a instrumentação dos animais.

Após a estabilização da anestesia, concluída a instrumentação e o estabelecimento da monitoração do animal, procedeu-se a coleta da primeira amostra dos parâmetros hemodinâmicos, respiratórios, metabólicos e ecocardiográficos (T0 - Basal). Iniciava-se a segunda fase, em que era realizado o choque hemorrágico guiado a pressão, até que a pressão arterial media atingiu o valor de 40-50 mmHg, em um período de 15 minutos, quando foi feita a segunda coleta de todos parâmetros (T1 - Choque0). A terceira fase foi a manutenção do choque com valores de PAM em torno 45 mmHg por uma hora e ao final feito nova coleta, a terceira de todos os parâmetros (T2 - Choque60). Em seguida, reiniciava-se a reposição volêmica com solução de hidroxietilamido, com peso molecular de 130.000 daltons e a 6% (Volvem – Fresenius), e volume constante de 50 ml/min, até normalização do parâmetro inicial do grupo em questão. Foi feita a quarta coleta (T3 - Reposição0) e mantida a correção conforme o parâmetro utilizado por uma hora (T4 – Reposição 60). Os animais foram então observados, sem administração de fluidos por uma hora (T5 – Reposição

120). Ao final, os animais foram eutanasiados com aprofundamento do nível de anestesia e cloreto de potássio por via venosa.

Figura 4: Delineamento experimental. Basal: 30 minutos após estabilização; Choque0: aproximadamente 30 minutos após o início do sangramento, quando se obteve PAM de 40-45mmHg; Choque60: após 60 minutos de manutenção de choque hemorrágico; R0: imediatamente após atingir os valores basais de VPP ou VDF com reposição volêmica com infusão de amido hidroxietílico (HES); R60: 60 minutos com manutenção de reposição volêmica; R120: 60 minutos sem infusão de fluido.

4.5- AVALIAÇÃO PARAMÉTRICA

4.5.1 - Parâmetros hemodinâmicos

Frequência e ritmo cardíacos

No decorrer da procedimento a frequência e ritmo cardíacos foram obtidos por meio do monitor cardíaco.

Pressão arterial sistêmica

Durante todo o procedimento a pressão arterial foi obtida por mensuração direta, com o cateter da artéria femoral acoplado ao transdutor de pressão do monitor, obtendo-se desta forma a pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS), diastólica (PADS) e pressão de pulso (PP).

Débito cardíaco (DC) e índice cardíaco (IC)

O DC foi obtido pelo método da termodiluição, por meio do cateter de artéria pulmonar, de débito contínuo volumétrico posicionado na artéria pulmonar e conectado ao monitor de débito cardíaco. A medida foi realizada injetando-se 10 ml de solução de glicose a 5% (Solução de Glicose a 5% - Baxter) em temperatura de 0 (zero) a 5 (cinco) °C, pela luz proximal do cateter. Foram realizadas três medidas consecutivas do DC, sendo desprezada aquela cujo valor foi discrepante (maior que 10%). Uma vez obtido o valor do débito cardíaco, o índice cardíaco foi calculado por meio da seguinte fórmula:

IC = DC.SC-1 onde:

IC = índice cardíaco, em L.min⁻¹. m²

DC = débito cardíaco, em L.min⁻¹

SC = superfície corpórea, em m²

Para o cálculo da superfície corpórea empregou-se a seguinte equação descrita por GUYTON⁽⁴³⁾

$SC = K.p^{2/3}$ onde:

K = constante igual a 0,09 para animais acima de 4 kg

P = peso do animal, em quilograma.

Volume Diastólico Final

O cateter de artéria pulmonar volumétrico fornece o volume diastólico final do ventrículo direito e sua fração de ejeção de forma contínua. O processo é realizado por meio de um pequeno aquecimento do filamento de cobre que reveste a porção logo após o orifício proximal do cateter e um sensor na extremidade do cateter que capta a diferença de temperatura no sangue. Conectado a um monitor cardioscópio, a frequência cardíaca é superposta à curva de termodiluição do débito cardíaco obtendo-se assim, a fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) e o Volume diastólico final de ventrículo direito (VDFVD) calculado por um programa de computador do monitor Vigilance.

O seu índice foi calculado por meio da seguinte fórmula:
 $IVDFVD = VDFVD \cdot SC^{-1}$, em L.min⁻¹ m².

Pressão de átrio direito (PAD), pressão da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP).

Para a obtenção da pressão do átrio direito a via proximal do cateter de Swan-Ganz foi conectada ao transdutor de pressão. A pressão da artéria pulmonar foi obtida ao se conectar a via distal do cateter de Swan-Ganz ao transdutor de pressão. A pressão de oclusão da artéria pulmonar foi obtida insuflando-se o balão localizado na extremidade distal do cateter de Swan-Ganz.

Os parâmetros referentes ao: índice sistólico (IS), índice da resistência vascular sistêmica (IRVS), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) foram calculados a partir das fórmulas padrões descritas por SHOEMAKER, et al.⁽¹⁹⁾

Variação do volume sistólico, volume diastólico final global, volume sanguíneo intratorácico e água pulmonar extravascular.

O índice de água extrapulmonar (IAEVP), foi obtido pelo método de termodiluição transpulmonar. Por meio de um cateter específico (Pulsion) 5-F colocado na artéria femoral e conectado ao monitor IntelliVue MP40, foi obtido IAEVP e o volume sanguíneo torácico (VST), por meio de um programa de computador específico. As medidas foram obtidas pela injeção de 10 ml solução de glicose 5%, com temperatura inferior a 5 °C, via porção distal do cateter venoso central, colocado na veia jugular interna com a subsequente detecção pelo sensor do cateter da artéria femoral. Uma média de três medidas consecutivas do débito cardíaco foi utilizada. A água extravascular pulmonar é estimada com o volume intratorácico termal menos

o volume sanguíneo intratorácico. Os dados correspondem à média de três medidas. ⁽⁴¹⁾

Variação do volume sistólico é calculada através da seguinte formula:

SVV (%)=(SVmax - SVmin)* 100/SVmédio onde SVmax e SVmin significam o máximo e o mínimo valor do volume sistólico durante quatro períodos de 7,5 seg.que é realizado automaticamente por um sofisticado algoritmo do próprio monitor.

Volume diastólico final global é fornecido por meio da medida da curva de termodiluição que fornece o volume diastólico final da somatória de preenchimento das quatro câmeras cardíacas.

Volume sangüíneo intratorácico é a somatória do volume diastólico final global com o volume sangüíneo pulmonar e a água pulmonar extravascular.⁽⁴⁴⁾

Variação de pressão de pulso, variação da pressão sistólica, “Delta Up” e “Delta Down”

Todos os animais foram instrumentados com cateter na artéria femoral (18 G) e sensor de capnógrafo conectado no circuito respiratório como descrito previamente. ⁽⁵⁾ O VPP foi apresentado na tela por médias em monitor multiparamétrico beira leito (DX 2020, Dixtal, São Paulo, SP, Brasil), por meio da captação dos sinais proveniente do traçado de pressão arterial juntamente com sinais do capnógrafo (Capnostat Mainstream CO₂ sensor, Respironics, Murrysville, PA). Um programa de computador específico foi

instalado no monitor, permitindo o reconhecimento dos ciclos respiratórios (da análise dos sinais do capnógrafo) e o cálculo automático do VPP em cada ciclo respiratório. Assim, a pressão arterial sistólica e diastólica foram medidas, uma a uma, e a pressão de pulso foi calculada pela diferença entre a pressão sistólica e diastólica. Máximos e mínimos valores da pressão de pulso (PPmax e PPmin, respectivamente), para cada ventilação mecânica são determinados e o ΔPP ou VPP foram calculados da seguinte forma:

$$VPP (\%) = 100 \times (Ppmax - Ppmin) / [(Ppmax + Ppmin)/2]$$

A previsão descritiva ⁽⁵⁾ da média dos valores do VPP foi calculada a cada 10 ciclos respiratórios consecutivos (Ciclos de um para 10, dois para 11, e três para 12) e a média dos valores destes três ciclos foi determinada e apresentada na tela do monitor beira leito. Após um novo ciclo, o valor VPP foi renovado na análise do novo ciclo (dois para 11, três para 12, e quatro para 13). Um monitor de atividades neuromuscular (TOF Watch-SX; Organon Teknika, Oss, the Netherlands) foi usado para assegurar uma completa paralisia muscular e ausência de qualquer esforço respiratório.

4.5.2 - Parâmetros de oxigenação

Saturação contínua de oxigênio no sangue venoso misto (SvO₂ contínuo)

Os valores contínuos da SvO₂ foram obtidos por meio do cateter de artéria pulmonar e dispostos no monitor de débito cardíaco.

Pressão parcial de oxigênio (PvO_2) e saturação de oxigênio no sangue venoso misto (SvO_2) e pressão parcial de oxigênio (PjO_2) e saturação de oxigênio no bulbo jugular (SjO_2)

A coleta de sangue venoso misto para a obtenção dos valores de PvO_2 e SvO_2 foi realizada cuidadosamente a partir da extremidade distal do cateter de Swan-Ganz. E a coleta da PjO_2 e SjO_2 que foram colhidas do cateter de bulbo jugular. As amostras foram coletadas em seringas heparinizadas sendo a agulha vedada com tampa de borracha, evitando assim o contato do sangue com o ar ambiente. O exame da cada amostra foi realizado em analisador de pH e gases sangüíneos (ABL 555, Radiometer, Copenhagen).

Pressão parcial de oxigênio (PaO_2) e conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2)

A coleta de sangue arterial para a obtenção dos valores da PaO_2 e SaO_2 foi realizada pelo próprio cateter de sangramento arterial à esquerda. As amostras foram coletadas em seringas heparinizadas sendo a agulha vedada com tampa de borracha, evitando assim o contato do sangue com o ar ambiente. O exame de cada amostra foi realizado no analisador de pH e gases sangüíneos.

O conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), em $ml. 100ml^{-1}$, foi obtido pela seguinte fórmula: $(Hb \times SaO_2 \times 1,36) + (PaO_2 \times 0,003)$

onde: Hb = hemoglobina

1,36 = coeficiente de ligação do oxigênio à hemoglobina, em ml.g^{-1}

0,003 = coeficiente de solubilidade do oxigênio no plasma, em mmHg.ml^{-1}

Pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), pH, bicarbonato plasmático (HCO_3) e o lactato do sangue arterial

A mesma amostra de sangue obtida pelo cateter posicionado na artéria femoral foi utilizada para a mensuração da PaCO_2 , pH, bicarbonato plasmático e lactato no mesmo analisador de gases sangüíneos e pH empregado para análise das demais variáveis.

Os parâmetros referentes ao: índice de consumo de oxigênio (IVO_2), índice de oferta de oxigênio (IDO_2) ⁽¹⁹⁾

4.5.3 - Tonometria gástrica

Um cateter de tonometria gástrica foi introduzido por laparotomia realizada no abdômen superior do animal onde foi feita a identificação da porção inicial do intestino delgado.

O pH intermucoso gástrico (pHi) foi medido usando um tonômetro ar-automático (Tonocap, Datex, Helsinki, Finlândia). Um tubo de tonômetro com balão de silicone (cateter TRIP NGS, Tonometrics, Worcester, MA, USA) foi posicionado cirurgicamente no jejuno.

Amostra de sangue arterial foi retirada simultaneamente com as medidas do dióxido de carbono gástrico (PrCO_2) para calcular a diferença regional para o arterial do PCO_2 [$\text{P(r}_a\text{)CO}_2$]. O pHi foi calculado pela formula $\text{pHi} = \text{pHa} - \log (\text{PrCO}_2 / \text{PaCO}_2)$ como descrita previamente.⁽⁴⁵⁾

4.5.4 - Estudo ecodopplercardiográfico

A avaliação ecocardiográfica foi realizada por meio de um sistema de ultra-sonografia (M2410B- Sistema de Ultra-sonografia IMAGE POINT HX – Hewlett Packard) com transdutor transesofágico de 7,5/5,0 MHz posicionado no interior do esôfago após a anestesia do animal.

Imagens estudadas

Foram usadas duas posições para o exame ecocardiográfico:

a) Com o transdutor na porção média do esôfago foi traçado no corte axial do plano longitudinal na altura dos músculos papilares um círculo no contorno do endocárdio, através do software do aparelho, calculando a área pelo método de Simpson, pode-se obter visão das quatro câmaras do coração.

b) Com o transdutor na base do coração, através do diafragma por uma laparotomia, pode-se visualizar também as quatro câmaras.

Calculou-se a fração de ejeção por planimetria do ventrículo esquerdo (Método de Simpson), com o transdutor na posição média do coração, o que permitiu a visualização das quatro câmaras nas duas posições.

4.5.5 - Hematócrito e hemoglobina

Os valores de hematócrito e hemoglobina foram obtidos do sangue coletado na artéria femoral e analisados através de centrifugação.

4.5.6 - Débito urinário

O débito urinário foi mensurado por meio de cateterização vesical transuretral, quando era possível; ou cateterização da bexiga vesical a céu aberto por laparotomia.

4.5.7- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Peso, volume urinário, parâmetros hemodinâmicos e outros dados paramétricos obtidos nos diferentes tempos e grupos foram analisados dentro do grupo e, entre os grupos, usando análise de variação (ANOVA) para repetidas medidas, utilizando-se um software estatístico (InStat 3.01, GraphPad, San Diego, USA), seguido do teste de Bonferroni quando houve diferença para a comparação dos diferentes tempos de observação o grau de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$).

Os valores estão apresentados como médias e a média do desvio padrão (DP). A remoção sangüínea e a reposição de fluidos foram analisados estatisticamente pelo teste t de Student.

5-RESULTADOS

Os dados hemodinâmicos, de oxigenação e de volumes, obtidos diretamente, bem como aqueles calculados por meio das fórmulas padrões, estão descritos nas tabelas 1, 2 e 3 e nas figuras de 5 a 24. Os dados individuais de todos os parâmetros avaliados estão dispostos em tabelas e gráficos no item APÊNDICES.

Todos os parâmetros avaliados no Grupo Controle não apresentaram alterações no decorrer do protocolo. (tabela 1 e tabela 2).

Tabela 1 - Parâmetros hemodinâmicos dos animais submetidos ao choque hemorrágico e correção com amido hidroxietílico 6% nos grupos VPP, VDF e controle.

Parâmetro	Grupo	TEMPO					
		T0 Basal	T1 Choque 0	T2 Choque 60	T3 Reposição 0	T4 Reposição 60	T5 Reposição 120
PAM mmHg	VPP	86(12)	45(1) *†	45(1) *†	84(11)	74(11) *†	65(10) *†
	VDF	81(14)	45(1) *†	43(3) *†	90(8) *	81(10) †‡	68(13) *†‡
	CONTROLE	82(11)	84(16)	84(19)	87(17)	90(17)	90(14)
PVC mmHg	VPP	5,3(2,7)	2,2(2,4) *†	2,5(2,0) *†	6,8(3,2) *	6,0(2,3)	4,9(2,2)
	VDF	5,9(2,7)	1,7(1,6) *†	2,4(2,0) *†	7,5(2,6) *	5,3(2,4)	3,4(1,9) *†‡
	CONTROLE	6,0(1,8)	5,5(1,9)	6,7(1,4)	6,3(1,0)	6,2(1,0)	6,2(1,33)
POAP mmHg	VPP	9,0(1,6)	5,2(1,8) *†	5,9(2,4) *†	10,9(3,1) *	8,9(2,6)	6,2(2,5) *†
	VDF	8,0(2,0)	4,5(1,8) *†	6,5(2,8) *†	10,8(2,9) *	9,0(3,4)	6,7(3,1) †
	CONTROLE	9,5(1,4)	10,7(2,8)	10,0(1,8)	10,0(2,0)	9,5(1,6)	8,8(1,7)
IC L.min ⁻¹ .m ²	VPP	5,1(0,7)	2,9(0,6) *†	2,3(0,6) *†	8,1(2,0) *†	7,1(1,3) *	5,2(1,3)
	VDF	4,7(1,2)	2,8(0,8) *†	2,4(0,5) *†	8,7(3,2) *†	7,6(1,4) *	5,4(1,5)
	CONTROLE	5,6(0,8)	5,8(0,8)	5,5(0,8)	5,4(0,8)	5,7(0,5)	5,8(0,7)
IRVS dinas.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²	VPP	1216(209)	1162(190)	1373(215) *†	746(194) *†	776(102) *†	940(156) *†
	VDF	1238(333)	1259(429)	1338(279) †	742(311) *†	790(138) *†	979(259) *†
	CONTROLE	1208(281)	1111(288)	1130(265)	1205(358)	1181(290)	1173(269)
IRVP dinas.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²	VPP	132(18)	187(75) *	366(151) *†	165(89)	120(28) †	153(29)
	VDF	138(25)	194(72) *	365(116) *†	169(62)	122(41) †	150(50) †
	CONTROLE	141(20)	156(48)	174(37)	170(37)	186(51)	210(83)
IVS ml.m ⁻²	VPP	47(8)	19(6) *†	11(3) *†	50(14)	44(7)	34(9) *†
	VDF	42(10)	16(7) *†	12(4) *†	50(15) *	44(10)	34(11) *†
	CONTROLE	53(6) †	50(9)	46(10)	45(11) *	44(5) *	43(6) *
FE(ETE) (%)	VPP	68(7) †	60(7) *	63(6) *	71(7) †	74(7) *†	70(4) †
	VDF	67(4)	62(10) *	65(10)	76(5) *†	70(2) †	67(7)
	CONTROLE	63(5)	64(6)	65(7)	65(6)	64(6)	63(7)
VPP	VPP	9,40 (3,60)	29,00 (7,77)	34,33 (13,27)	9,20 (4,07)	8,36 (4,01)	16,82 (7,15)
	VDF	10,94 (2,19)	31,95 (8,84)	34,84 (9,44)	7,44 (3,47)	11,48 (7,22)	16,28 (5,94)
	CONTROLE	9,80 (4,68)	10,70 (3,90)	11,72 (3,64)	10,08 (2,24)	9,35 (2,34)	9,92 (1,42)
IVDFVD	VPP	145,3(27,3)	103,6(35,1)	65,9(13,1)	124,3(22,1)	139,7(19,8)	126,9(20,6)
	VDF	138,0(34,5)	102,7(33,4)	61,7(15,5)	138,4(35,5)	144,6(28,1)	118,4(31,5)
	CONTROLE	150,2(22,9)	152,7(23,9)	145,7(30,9)	141,0(22,3)	148,2(33,9)	149,8(26,9)
VDF(ETE)	VPP	32(9)	12(7) *†	8(4) *†	26(8) *†	27(4) †	25(8) *†
	VDF	33(7)	10(5) *†	7(3) *†	29(8)	29(9) †	24(9) *†
	CONTROLE	30(11)	31(11)	33(93)	34(9)	35(7)	32(7)

Tabela 01: onde * p < 0,05 para inicial e † p < 0,05 para grupo controle; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central; POAP : pressão de artéria pulmonar ocluída; IC: índice cardíaco; IRVS: índice de resistência vascular sistêmica; IRVP: índice de resistência vascular pulmonar; IVS: índice de volume sistólico; FE: fração de ejeção; VPP: variação de pressão de pulso, IVDFVD: índice de volume diastólico final ventrículo direito, VDF: volume diastólico final (ETE), T0: valor basal; T1: choque 0; T2: choque 60; T3: Reposição 0; T4 Reposição 60; T5 Reposição 120; São Paulo- 2009.

Tabela 2 – Parâmetros de oxigenação e metabólicos dos animais submetidos ao choque hemorrágico e correção com amido hidroxietílico 6% nos grupos VPP, VDF e controle.

Parâmetros	Grupo	TEMPO					
		T0 Basal	T1 Choque 0	T2 Choque 60	T3 Reposição 0	T4 Reposição 60	T5 Reposição 120
pHi	VPP	7,27(0,06)	7,18(0,05) *†	6,98(0,17) *†	7,05(0,16) *†	7,20(0,11)	7,24(0,07)
	VDF	7,26(0,07)	7,18(0,12) *†	6,82(0,18) *†‡	6,99(0,15) *†	7,17(0,11) *†	7,20(0,14)
	CONTROLE	7,29(0,08)	7,26(0,07)	7,26(0,04)	7,25(0,07)	7,28(0,07)	7,27(0,10)
pHa	VPP	7,43(0,04)	7,40(0,05)	7,23(0,08) *†	7,21(0,11) *†	7,35(0,08) *†	7,39(0,08) †
	VDF	7,42(0,04)	7,41(0,04)	7,19(0,14) *†‡	7,14(0,10) *†‡	7,30(0,08) *†‡	7,39(0,07) †
	CONTROLE	7,42(0,03)	7,43(0,02)	7,44(0,02)	7,44(0,02)	7,45(0,03)	7,44(0,02)
HCO ₃ (mmol.L-1)	VPP	27,0(2,0)	25,2(2,1)	20,3(4,0) *†	20,9(3,0) *†	24,3(2,5) *†	27,0(1,8) †
	VDF	27,1(2,8)	26,5(2,7)	17,9(6,1) *†‡	18,4(4,2) *†‡	23,0(3,6) *†	25,6(3,1) †
	CONTROLE	26,8(1,9)	25,6(2,1)	27,2(2,0)	27,2(2,9)	28,8(3,4)	29,2(3,4) *
SvO ₂ (%)	VPP	78,9(5,1)	49,3(10,0) *†	34,3(6,0) *†	67,0(6,6) *†	69,0(9,8) †	58,4(8,3) *†
	VDF	77,8(5,2)	47,4(16,4) *†	33,0(18,3) *†	70,8(6,2) †	67,5(7,0) †	59,9(7,9) *†
	CONTROLE	79,0(4,3)	77,6(4,4)	77,6(3,9)	79,6(3,3)	80,6(3,3)	79,7(3,6)
Lactato (mmol.L-1)	VPP	1,97(0,77)	3,02(0,85) †	7,04(3,15) *†	7,02(3,25) *†	3,98(2,08) *†	2,29(1,59)
	VDF	1,89(0,87)	2,68(0,91)	7,71(2,71) *†	7,23(2,02) *†	5,01(2,10) *†	2,49(1,53) †
	CONTROLE	1,82(0,41)	1,73(0,39)	1,43(0,31)	1,37(0,35)	1,30(0,31)	1,43(0,20)
IDO ₂ (mL.min-1.m-2)	VPP	696(165)	368 (120) *†	279 (56) *†	580 (107) †	501(108) *†	434 (120) *†
	VDF	698(114)	358 (111) *†	308 (80) *†	626 (225) †	548 (70) †	441(92) *†
	CONTROLE	725 (98)	748 (81)	736 (110)	726 (84)	790 (94)	805 (95)
CO ₂ gap (mmHg)	VPP	8,4(3,8)	13,8(2,4) *†	22,4(7,7) *†	8,1(4,3)	9,0(2,6)	9,4(4,6)
	VDF	8,1(2,4)	13,4(6,2) *†	25,8(10,0) *†	7,7(5,0)	6,2(3,8)	9,8(3,0)
	CONTROLE	7,6(2,5)	8,4(2,3)	7,1(2,6)	7,3(3,7)	7,2(1,9)	6,2(1,7)

Tabela 2: onde: *: p<0.05 para inicial; †: p<0.05 para grupo Controle; ‡: p<0.05 para grupo VPP; pHi: pH intramucoso; pHa= pH arterial; HCO₃=bicarbonato; SvO₂= saturação venosa mista; Lactato= Lactato Arterial; IDO₂= Índice de liberação de oxigênio; CO₂ gap= Diferença tensão carbono arterial venoso; T0: valor basal; T1: choque 0; T2: choque 60; T3: Reposição 0; T4 Reposição 60; T5 Reposição 120; São Paulo- 2009.

Choque hemorrágico

O choque hemorrágico, com objetivo de PAM (Figura 5) de 45 mmHg, induziu um significativo decréscimo nos parâmetros estáticos: PVC (Figura 6), POAP (Figura 7), PAP (Figura 8), bem como no índice cardíaco (Figura 9) e seus parâmetros hemodinâmicos derivados, que foram alterados, mais marcadamente, durante a hora seguinte, na manutenção do estado choque.

Na figura 5 observa-se a instalação do choque com queda de PAM até 40 mmHG no momento 2 dos grupos 1 e 2 se mantendo estável no grupo 3.

Figura 5- **Variação da pressão arterial média** (média e desvio padrão) em suínos submetidos a choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

A pressão venosa central teve queda no momento 2 nos grupos 1 e 2 no período de choque e aumento após a reposição volêmica mantendo-se estável no grupo 3.

Figura 6 - Pressão venosa central (média e desvio padrão) em suínos submetidos a choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Na pressão ocluída de artéria pulmonar não houve diferença estatisticamente significativa nos grupos submetidos ao choque hemorrágico.

Figura 7 Pressão ocluída de artéria pulmonar (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

A pressão de artéria pulmonar apresentou redução durante o choque com aumento significativo na reposição em relação ao grupo controle. $p < 0.05$ para grupo Controle.

Figura 8 Pressão de artéria pulmonar (média e desvio padrão) em suínos submetidos a choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Figura 9- Índice cardíaco (média e desvio padrão) em suínos submetidos a choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Com relação ao parâmetro de índice de resistência vascular sistêmica, na fase final do choque houve um aumento em relação ao inicial e

ao grupo controle com $p < 0,05$ e uma redução no momento da reposição (tabela 1).

Figura 10 - Índice de resistência vascular sistêmica (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Figura 11 Índice de resistência vascular pulmonar (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Como esperado, o IRVS (Figura 10) e IRVP (Figura 11) aumentaram concomitantemente neste período.

Para os parâmetros IVDFVD (Figura 12) obtido do cateter de artéria pulmonar volumétrico e o VDF (Figura 13) do ventrículo esquerdo obtido por ecocardiografia transesofágica apresentaram também uma significativa e progressiva redução.

Figura 12 -Índice de volume diastólico final de ventrículo direito (média e desvio padrão) em suínos submetidos a choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Figura 13-Volume diastólico final eco transesofágico (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Após hemorragia e manutenção da PAM entre 40 e 50 mmHg durante uma hora, os parâmetros dinâmicos VPP (Figura 14) e VVS (Figura 15) aumentaram significativamente, quando comparado à linha de base e ao grupo controle com $p < 0.05$ e incrementos progressivos durante a manutenção do choque. Houve retorno aos valores basais sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, incluindo o controle.

Figura 14: Variação de pressão de pulso (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Figura 15 Variação de volume sistólico (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Nos parâmetros de medida do volume de sangue intratorácico (IVDFG) houve uma diminuição acentuada do volume sanguíneo intratorácico, após o choque não tendo alteração significativa da água extravascular pulmonar (IAEVP) mesmo na manutenção do choque.

Figura 16- Índice de água extra pulmonar (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Figura 17 Índice de volume diastólico final global (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Em relação à oxigenação, após o choque hemorrágico, houve uma redução marcante da IDO_2 (Figura 18), com aumento na reposição volêmica T (0) ficando significativamente menor que a oferta na fase inicial e no grupo controle onde $p < 0.05$.

Figura 18 Índice de oferta (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Houve uma redução significativa durante o choque nos dois grupos com relação aos parâmetros pH arterial (Figura 19), HCO_3 (Figura 20), tanto o pH quanto o HCO_3 persistiram abaixo dos valores basais após 60 minutos da ressuscitação no grupo VDFVD, mas esta diferença desapareceu após 2 horas, no final do tempo de observação.

Figura 19- Ph arterial (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Figura 20 -Bicarbonato arterial (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

O ph intramucoso gástrico (Figura 21) medido pela tonometria gástrica e o SvO₂ (Figura 22) apresentaram redução significativa durante choque e reposição volêmica inicial.

Figura 21 Ph intramucoso gástrico (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Figura 22 Saturação venosa (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Na fase do choque, em relação ao grupo inicial e controle ocorreu um aumento da diferença artério venosa de CO_2 (Figura 23) e a elevação do lactato (Figura 24). Após a reposição volêmica a diferença artério venosa de CO_2 retornou aos valores basais e o lactato permaneceu significativamente aumentado onde $p < 0.05$.

Figura 23 Diferença de arterio-venosa de CO₂ (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Figura 24 Lactato arterial (média e desvio padrão) em suínos submetidos à choque hemorrágico e reposição, guiados pelo VPP (G 1) e guiados pelo VDF (G 2) somente instrumentação Grupo controle (G 3). São Paulo, 2009.

Reposição volêmica

No grupo VPP, o primeiro passo da reposição volêmica foi atingido em 8.8 ± 1.3 min ($p < 0,01$), e com 438 ± 67 ml de fluido ($p < 0,05$), valor significativamente menor quando comparado ao grupo IVDFVD nos quais os

valores basais foram obtidos com 24.8 ± 4.7 min, e 1088 ± 155 ml do amido hidroxietílico (Tabela 3).

Não houve diferença entre os grupos em relação ao peso, débito urinário e volume de sangramento.

Tabela 3 – Peso, débito urinário, volume de sangramento, volume de colóide inicial, volume colóide total e tempo de reposição inicial dos animais submetidos ao choque hemorrágico e correção com amido hidroxietílico 6% nos grupos VPP, VDF e controle.

Grupo	Peso (kg)	Débito urinário (ml)	Volume Sangramento (ml)	Volume de colóide inicial (ml)	Volume de colóide total (ml)	Tempo de reposição inicial (min)
VPP	31,4 (4,35)	250 (92,50)	1238 (247,20)	438 (67)	965 (245)	8,8 (1,4)
VDF	33,07 (2,48)	358 (84,83)	1270 (200,28)	1088 (155)	1365 (362)	24,6 (4,9)
Controle	31,30 (2,96)	168,33 (64,01)				

Tabela dos volumes dos animais submetidos ao choque hemorrágico e correção com amido hidroxietílico 6% nos grupos VPP, VDF e Controle. São Paulo- 2009.

Quando a reposição volêmica encerrou-se, após 60 minutos, o total da quantidade de fluidos administrados atingiram os valores: 965 ± 245 ml e 1305 ± 363 ml; $p < 0.05$), para os grupos VPP e IVDFVD, respectivamente. Todos os parâmetros hemodinâmicos estáticos e dinâmicos retornaram aos valores basais, sem diferença significativa entre os grupos, incluindo o controle.

Entretanto, os parâmetros derivados diretamente do débito cardíaco (IRVS, IRVP, IWRVP, IWRVS, IVS, FC) apresentaram valores aumentados

após a reposição volêmica, e permaneceram aumentados quando comparados ao grupo controle e aos valores basais, mas não houve distinção entre VPP e VDFVD.

Curiosamente, alguns marcadores de hipoperfusão e biomarcadores tecidual no grupo VDFVD retornaram mais lentamente do que no grupo VPP. Tanto o pH quanto o HCO_3 persistiram abaixo dos valores basais após 60 minutos da ressuscitação no grupo VDFVD, mas esta diferença desapareceu após 2 horas, no final do tempo de observação.

Dados obtidos pelo ecocardiografia seguido da reanimação mostraram normalização do VDF do ventrículo esquerdo, em ambos grupos sem diferença estatística. A fração de ejeção permaneceu inalterada.

6- DISCUSSÃO

O principal resultado deste estudo demonstrou que a variação de pressão de pulso requer menor quantidade de volume e menos tempo na restauração dos marcadores de perfusão tecidual quando comparado ao volume diastólico final de ventrículo direito durante reanimação volêmica em modelo de choque hemorrágico em suínos.

Diferentes estratégias de tratamento e parâmetros de monitorização têm sido utilizados nos pacientes graves, resultando melhora da recuperação ⁽⁴⁶⁾. O índice de volume diastólico final é um parâmetro estático pode ser utilizado para guiar a reposição volêmica durante cirurgias de grande porte. A variação de pressão de pulso é um parâmetro dinâmico, preditor de responsividade a fluidoterapia. Embora existam muitos trabalhos na literatura comparando o VPP com parâmetros estáticos como a PVC e a POAP, poucos trabalhos comparam a VPP com VDF ⁽¹⁾. Dessa forma, este estudo foi elaborado para comparar a reposição volêmica após choque hemorrágico, guiado pela VPP ou pelo VDF, avaliando-se parâmetros hemodinâmicos e marcadores de perfusão tecidual.

Em relação a volumes de fluidos e tempo necessário para se atingir os objetivos propostos, a reposição guiada por VPP atingiu os valores basais em aproximadamente um terço do tempo e com menos da metade de volume de fluidos, quando comparado ao grupo VDF, embora os volumes de fluidos no final, após uma hora de acompanhamento não tenham sido diferentes.

Todos os animais do grupo VPP atingiram os valores basais de VPP antes da normalização dos valores de VDF. Isto certamente contribuiu para a redução do tempo de reanimação neste grupo, ressalta-se que não houve diferença significativa no volume total de fluidos entre os grupos, denotando que a VPP promove uma otimização hemodinâmica precoce, refletindo positivamente em outros parâmetros discutidos mais adiante.

O conceito de terapia hemodinâmica guiada por objetivos ou metas (GDHT) em pacientes cirúrgicos de alto risco tem sido investigado por mais de 20 anos ⁽⁴⁷⁾ e o tempo para correção da hipoperfusão tem se demonstrado de vital importância para a redução da mortalidade ^(2, 48), e diminuição e prevenção da falência de órgãos ⁽⁴⁹⁾. Entretanto, a necessidade de fluido deve ser determinado corretamente, no sentido de evitar excessos ou falta ⁽⁵⁰⁾. Historicamente, a questão de quanto volume de fluido a ser administrado tem sido mais discutido do que qual tipo de fluido. Diversos estudos mostraram melhor evolução clínica em abordagens baseadas na administração de fluido objetivando-se a maximização do volume sistólico, sem sobrecarga cardíaca ^(51,52).

A responsividade à fluidoterapia está associada com a curva de Frank-Starling, que relaciona a pré carga cardíaca com volume sistólico. Conceitualmente, na porção inicial inclinada da curva, o volume sistólico é altamente dependente da pré carga. Se o coração estiver trabalhando nessa parte da curva, a pré carga irá aumentar com a infusão de fluidos, resultando em aumento significativo do volume sistólico e débito cardíaco ^(3,5). Da

mesma forma, se o coração estiver na porção plana da curva, será incapaz de responder ao desafio volêmico com aumento no volume sistólico.

A capacidade dos parâmetros estáticos e dinâmicos em prever o aumento de débito cardíaco em resposta ao desafio volêmico está relacionado com a aptidão de cada parâmetro em posicionar o coração na relação de Frank-Starling. Enquanto a VPP posiciona o coração nesta curva de forma dinâmica, a cada ciclo respiratório ^(4,6).

O VDF derivado do cateter de artéria pulmonar apresenta uma demora na visualização dos valores de cerca de 7 minutos em decorrência do algoritmo do monitor. Esta demora é uma limitação da técnica, e é provavelmente, a responsável direta pelo aporte de mais volume de fluido no grupo guiado pelo VDF, assim como pelos valores diferentes de VPP na reanimação inicial.

Uma revisão com 12 estudos mostrou que os parâmetros dinâmicos são mais específicos e sensíveis na predição de responsividade a fluido, sendo mais precisos na identificação de pacientes respondedores e não-respondedores ⁽¹⁾. Em pacientes sedados e mecanicamente ventilados, a VPP foi significativamente maior nos respondedores (>13%) do que nos não-respondedores. Este estudo mostrou também que quanto maior o valor de VPP, maior é o incremento no débito cardíaco após fluido.

Outros parâmetros dinâmicos também têm se mostrado superiores na predição de responsividade a fluido. Hofer e colaboradores compararam a VVS e a VPP com variáveis estáticas de pré-carga em estudo clínico com 40 pacientes antes de cirurgia cardíaca. Tanto a VVS como a VPP foram

superiores aos parâmetros estáticos como PVC, POAP, e área diastólica final obtida por ecocardiografia transesofágica.^(53,54)

Embora existam diversos estudos com o emprego da VPP em pacientes com sepse, existem poucos trabalhos com sua utilização em situações de hemorragia. Um estudo experimental com cães submetidos a choque hemorrágico controlado seguido de reposição sanguínea, comparou a VPP com outros parâmetros dinâmicos e estáticos⁽⁵⁵⁾. Os autores concluem que a VPP pode detectar precocemente as alterações no volume sistólico, sendo superior aos parâmetros hemodinâmicos convencionais na detecção da hipovolemia. O presente estudo mostrou, de forma semelhante, que a reanimação inicial com fluidos pode ser efetivamente guiada pela VPP, em menor tempo, quando cotejada a um parâmetro estático, o VDF. Além disso, o volume inicial para o restabelecimento da VPP foi significativamente menor. Uma questão que não foi respondida é se essa diferença no tempo e no volume de fluidos levará a diferenças fisiológicas relevantes ao paciente e a sua evolução.

O VDF obtido por ecocardiografia diminuiu de forma semelhante nos dois grupos durante o choque hemorrágico e foi restaurada parcialmente com a reposição volêmica, sem diferença entre os grupos. Em relação aos parâmetros derivados da termodiluição transpulmonar, a água extra-vascular pulmonar não variou no decorrer do estudo, enquanto que o índice de sangue intratorácico apresentou o mesmo comportamento do VDF por ecocardiografia. A literatura mostra que as variáveis hemodinâmicas

derivadas da termodiluição transpulmonar podem ser utilizadas como guias para otimização da pré-carga cardíaca ⁽⁵⁶⁾.

Embora o comportamento da SvO_2 e DO_2 tenha sido semelhante nos dois grupos, diversos outros parâmetros apontam a superioridade da VPP como parâmetro de reposição volêmica. Tanto o pH como o HCO_3^- arterial após a reposição volêmica foram significativamente menores no grupo VPP. A monitorização da PVC também favorece o grupo VPP, uma vez que este grupo apresentou valores mais estáveis e próximos ao grupo controle após a reanimação volêmica (R0, R60 e R120). Já o grupo VDF apresentou uma certa flutuação nos valores de PVC, com valores em R0 maior do que os demais grupos e uma considerável queda após o fim da fluidoterapia (cerca de 2 mmHg). Embora esta diferença não seja estatisticamente significativa, pode ser clinicamente importante ⁽⁵⁷⁾.

Mesmo não havendo diferença significativa entre os dois grupos em relação a SvO_2 e DO_2 , estes parâmetros foram normalizados. O grupo VPP normalizou com aproximadamente 40% menos líquido e em menor período de tempo. Considerando que o objetivo final da reposição volêmica é a normalização da SvO_2 e DO_2 , deve ser ressaltado que ambos os tratamentos restauraram esses parâmetros, sendo a única diferença entre os métodos o volume e o tempo necessário para atingir estas metas.

Os monitores comerciais que disponibilizam a VPP de forma automática tem um grande potencial de aplicação clínica para otimização de fluidoterapia na salas de cirurgia e emergência e UTI ⁽²²⁾.

Exceto para o pH arterial e o HCO_3 sérico que permaneceram significativamente baixos depois da ressuscitação no grupo IVDFVD, todos os outros biomarcadores que foram afetados pela hipoperfusão induzida pela hemorragia, foram restaurados quando realizada a infusão de fluidos depois de uma hora do choque hemorrágico.

Finalmente, enquanto índices dinâmicos como VPP, diâmetro de veia cava inferior, diâmetro de veia cava superior, e VVS têm se mostrado consistentemente serem mais específicos do que os indicadores estáticos para previsão de fluido responsividade em pacientes mecanicamente ventilados, estes ainda apresentam algumas limitações, como necessidade da presença do cateter intra-arterial. Além disso fatores como respiração espontânea, arritmia cardíaca, valores de volume corrente não convencionais e as modalidades de ventilação mecânica empregadas podem influenciar de forma negativa no uso dos parâmetros dinâmicos. (54,58-61)

Novos estudos têm sido propostos para rever os métodos não invasivos, baseados em índice automático da análise da amplitude da onda da plestimografia do oxímetro de pulso, avaliados de forma contínua e automática no monitor.⁽⁶²⁾ Estes índices tem potencial de aplicação clínica para monitoração não invasiva para obter a resposta a fluidos responsividade⁽²⁸⁾. Estes aparelhos dispostos em monitores comerciais com potencial para uso clínico visando a adequada aplicação de fluidos, tanto nas salas de cirurgia, quanto nas salas de emergência e UTI, porém sofrem influência da pressão, perfusão capilar e com alterações respiratórias.⁽⁶²⁾

6- CONCLUSÃO

1. A reanimação volêmica guiada pela variação de pressão de pulso requer menor quantidade de fluido e tempo na restauração dos marcadores de perfusão tecidual, quando comparado a reanimação guiada pelo volume diastólico final do ventrículo direito, em modelo experimental de choque hemorrágico em suínos.

2. Tanto o VPP como VDF foram efetivos na normalização da SvO₂ e do DO₂.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121:2000-8.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
3. Monnet X, Teboul JL. Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:549-53.
4. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*. 2007;11:R100.
5. Hadian M, Pinsky MR. Functional hemodynamic monitoring. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:318-23.
6. Auler JO Jr, Galas F, Hajjar L, Santos L, Carvalho T, Michard F. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2008;106:1201-6.

7. Westphal GA, Silva E, Caldeira Filho M, Roman Gonçalves AR, Poli-de-Figueiredo LF. Variation in amplitude of central venous pressure curve induced by respiration is a useful tool to reveal fluid responsiveness in postcardiac surgery patients. *Shock*. 2006;26:140-5.

8. Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 2007;35:64-8.

9. Buhre W, Buhre K, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A. Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18:662-7.

10. Durham R, Neunaber K, Vogler G, Shapiro M, Mazuski J. Right ventricular end-diastolic volume as a measure of preload. *J Trauma*. 1995;39:218-23.

11. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 2005;103:419-28.

12. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F.

Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 2003;238:641-8.

13. MacKay G, Fearon K, McConnachie A, Serpell MG, Molloy RG, O'Dwyer PJ. Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 2006;93:1469-74.

14. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology.* 2005;103:25-32.

15. Michard F, Lopes MR, Auler JO Jr. Pulse pressure variation: beyond the fluid management of patients with shock. *Crit Care.* 2007;11:131.

16. Lopes MR, Michard F, Auler JO Jr. Volume management in critically ill patients: New insights. *Clinics.* 2006;61:345-50.

17. Hofer CK, Furrer L, Matter-Ensner S, Maloigne M, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A. Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth.* 2005;94:748-55.

18. Cournand A, Riley RL, Bradley SE, Breed ES, Noble RP, Lauson HD, Gregersen MI, Richards DW. Studies of the circulation in clinical shock. *Surgery*. 1943;13:964-95.

19. Shoemaker WC. Diagnosis and treatment of the shock syndromes. In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook PR, Thompson NWL. *Textbook of critical care*. 2a. ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 85-102.

20. Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, Watnik M, Moore S, Henry K, Saari M. A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest*. 2005;127:1729-43.

21. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA*. 1994;271:226-33.

22. Cannesson M, Slieker J, Desebbe O, Bauer C, Chiari P, Hénaine R, Lehot JJ. The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg*. 2008;106:1195-200.

23. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac

surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth.* 2002;88:124-6.

24. Waikar SS, Chertow GM. Crystalloids versus colloids for resuscitation in shock. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000;9:501-4.

25. Rocca GD, Costa MG. Preload indexes in thoracic anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2003;16:69-73.

26. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2005;31:1195-201.

27. Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J. *Mechanisms of cardiac contraction and relaxation, Heart Disease.* Philadelphia: WB Saunder; 1988. p. 389-425.

28. Fonseca EB, Otsuki DA, Fantoni DT, Bliacheriene F, Auler JO. Comparative study of pressure- and volume-controlled ventilation on pulse pressure variation in a model of hypovolaemia in rabbits. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:388-94.

29. Michard F. Underutilized tools for the assessment of intravascular volume status. *Chest*. 2003;124:414-5.

30. Pizov R, Cohen M, Weiss Y, Segal E, Cotev S, Perel A. Positive end-expiratory pressure-induced hemodynamic changes are reflected in the arterial pressure waveform. *Crit Care Med*. 1996;24:1381-7.

31. Pinsky MR. Recent advances in the clinical application of heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:26-31.

32. Rooke GA, Schwid HA, Shapira Y. The effect of graded hemorrhage and intravascular volume replacement on systolic pressure variation in humans during mechanical and spontaneous ventilation. *Anesth Analg*. 1995;80:925-32.

33. Michard F, Wolff MA, Herman B, Wysocki M. Right ventricular response to high-dose almitrine infusion in patients with severe hypoxemia related to acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2001;29:32-6.

34. Romand JA, Shi W, Pinsky MR. Cardiopulmonary effects of positive pressure ventilation during acute lung injury. *Chest*. 1995;108:1041-8.

35. Shekerdemian L, Bohn D. Cardiovascular effects of mechanical ventilation. *Arch Dis Child*. 1999;80:475-80.

36. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*. 1998;89:1313-21.

37. Tournadre, JP; Cayrel, V; Guiraud, M; Bouletreau, P; Chassard, D. systolic pressure variation (SPV) may fail to reflect preload in pigs with pneumoperitoneum. *Anesth Analg*. 1998;86(2S):111S. (Presented at the 72th Congress International Anesthesia Research Society; 1998 March 7-11; Orlando, Fl. Abstracts).

38. Wiesenack C, Prasser C, Rodig G, Keyl C. Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg*. 2003;96:1254-7.

39. Perel A. Arterial pressure waveform analysis during hypovolemia [letter]. *Anesth Analg*. 1996;82:670-1.

40. Haney MF, Johansson G, Haggmark S, Biber B. Heart-lung interactions during positive pressure ventilation: left ventricular pressure-volume momentary response to airway pressure elevation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:702-9.

41. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation*. 1979;60:760-6.

42. Fujita Y, Sari A, Yamamoto T. On-line monitoring of systolic pressure variation. *Anesth Analg*. 2003;96:1529-30.

43. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. Normal cardiac output and its variation. In Guyton AC, Jones CE, Coleman TG, editores. *Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1973. p.3-29.

44. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med*. 2003;31:1399-404.

45. Otsuki DA, Fantoni DT, Margarido CB, Marumo CK, Intelizano T, Pasqualucci CA, Costa Auler JO Jr. Hydroxyethyl starch is superior to lactated Ringer as a replacement fluid in a pig model of acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth*. 2007;98:29-37.

46. Boyd O. Optimization of the high-risk surgical patient - the use of 'goal-directed' therapy. In: Taylor I, Johnson C, editores. *Recent Advances in Surgery*. London: Royal Society of Medicine Press; 2005. v.28, p.28:33-45.

47. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. 1988;94:1176-86.

48. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34:17-60.

49. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006;34:1333-7.

50. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26:115-21.

51. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth.* 2002;89:622-32.

52. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg.* 2005;100:1093-106.

53. Lazor MA, Pierce ET, Stanley GD, Cass JL, Halpern EF, Bode RH Jr. Evaluation of the accuracy and response time of STAT-mode continuous cardiac output. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11:432-6.

54. Hofer CK, Müller SM, 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.* 2005;128:848-54.

55. Westphal G, Garrido Adel P, de Almeida DP, Rocha e Silva M, Poli-de-Figueiredo LF. Pulse pressure respiratory variation as an early marker of cardiac output fall in experimental hemorrhagic shock. *Artif Organs.* 2007;31:284-9.

56. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care.* 1999;14:78-83.

57. Magder S. How to use central venous pressure measurements. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:264-70.

58. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*. 2004;30:1734-9.

59. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:658-65.

60. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:134-8.

61. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med*. 2004;30:1834-7.

62. Cannesson M, Delannoy B, Morand A, Rosamel P, Attof Y, Bastien O, Lehot JJ. Does the Pleth variability index indicate the respiratory-

induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms?

Anesth Analg. 2008;106:1189-94.

APÊNDICE

Presão arterial média								
Grupo	Data	Porco	PAM1	PAM2	PAM3	PAM4	PAM5	PAM6
1	14.03.06	1	71	44	45	79	76	63
1	28.03.06	2	97	44	43	73	60	51
1	17.08.06	3	87	46	43	72	64	61
1	01.09.06	4	70	45	42	76	65	61
1	29.09.06	5	69	45	46	88	81	55
1	10.11.06	6	101	45	45	101	87	86
1	24.11.06	7	81	46	45	76	71	67
1	15.12.06	8	97	45	46	85	75	66
1	15.02.07	9	90	46	45	87	66	63
1	14.05.07	10	92	45	46	102	94	74
2	21.03.06	1	82	43	44	85	76	55
2	04.04.06	2	80	45	46	101	97	85
2	31.08.06	3	106	44	45	94	88	52
2	28.09.06	4	76	45	36	99	84	73
2	23.11.07	5	83	45	40	78	72	58
2	23.11.06	6	105	45	45	100	95	86
2	14.12.06	7	70	46	40	82	65	62
2	01.02.07	8	63	45	43	88	74	58
2	16.02.07	9	69	45	45	87	81	81
2	31.05.07	10	74	44	45	88	79	72
3	01.06.07	1	80	72	73	87	97	98
3	10.09.07	2	95	95	100	94	102	100
3	20.09.07	3	94	106	103	106	100	101
3	03.10.07	4	81	92	98	101	100	88
3	27.09.07	5	76	70	73	66	80	88
3								

Grupo	Frequência cardíaca							
	Data	Porco	FC1	FC2	FC3	FC4	FC5	FC6
1	14.03.06	1	156	194	222	200	197	223
1	28.03.06	2	90	145	196	151	147	163
1	17.08.06	3	113	180	211	186	156	165
1	01.09.06	4	105	174	220	162	137	128
1	29.09.06	5	76	87	200	141	140	84
1	10.11.06	6	103	172	230	205	186	177
1	24.11.06	7	129	137	238	211	171	179
1	15.12.06	8	107	201	233	177	158	156
1	15.02.07	9	135	212	214	174	131	140
1	14.05.07	10	129	146	174	161	162	142
2	21.03.06	1	88	88	176	141	163	116
2	04.04.06	2	126	155	222	215	205	211
2	31.08.06	3	147	157	169	156	153	131
2	28.09.06	4	103	220	245	208	192	175
2	23.11.07	5	121	207	251	194	166	162
2	23.11.06	6	97	217	225	188	170	168
2	14.12.06	7	127	256	243	208	206	202
2	01.02.07	8	143	240	210	182	155	179
2	16.02.07	9	167	223	228	165	148	139
2	31.05.07	10	124	164	243	192	189	190
3	01.06.07	1	91	114	125	121	112	121
3	10.09.07	2	108	97	94	92	121	125
3	20.09.07	3	128	136	143	158	158	165
3	03.10.07	4	118	114	126	122	126	126
3	27.09.07	5	104	112	118	127	133	148
3								

Pressão venosa central								
Grupo	Data	Porco	PVC1	PVC2	PVC3	PVC4	PVC5	PVC6
1	14.03.06	1	9	3	3	11	7	5
1	28.03.06	2	9	7	6	8	6	9
1	17.08.06	3	7	1	1	5	5	4
1	01.09.06	4	4	3	3	11	7	5
1	29.09.06	5	7	4	3	9	9	8
1	10.11.06	6	6	2	1	6	7	4
1	24.11.06	7	3	-1	1	3	4	2
1	15.12.06	8	2	-1	-1	1	1	2
1	15.02.07	9	2	2	4	7	6	5
1	14.05.07	10	4	2	4	7	8	5
2	21.03.06	1	12	4	5	8	5	4
2	04.04.06	2	6	2	2	8	5	3
2	31.08.06	3	5	1	0	5	3	1
2	28.09.06	4	4	-1	-1	2	3	1
2	23.11.07	5	8	4	5	10	11	7
2	23.11.06	6	6	2	2	8	5	3
2	14.12.06	7	7	3	4	10	7	5
2	01.02.07	8	4	1	2	6	3	2
2	16.02.07	9	2	0	2	8	6	5
2	31.05.07	10	5	1	3	10	5	3
3	01.06.07	1	5	3	6	5	5	4
3	10.09.07	2	9	8	9	8	8	7
3	20.09.07	3	5	4	5	6	6	6
3	03.10.07	4	4	7	6	6	6	6
3	27.09.07	5	7	6	7	7	6	8
3								

Pressão de artéria pulmonar ocluída								
Grupo	Data	Porco	PAOP1	PAOP2	PAOP3	PAOP4	PAOP5	PAOP6
1	14.03.06	1	10	7	7	11	12	9
1	28.03.06	2	9	6	9	14	14	12
1	17.08.06	3	12	4	4	8	8	5
1	01.09.06	4	11	8	10	16	10	6
1	29.09.06	5	8	4	5	12	10	6
1	10.11.06	6	9	7	8	11	7	4
1	24.11.06	7	8	5	4	8	6	5
1	15.12.06	8	9	5	5	14	7	5
1	15.02.07	9	7	4	3	7	7	4
1	14.05.07	10	7	2	4	8	8	6
2	21.03.06	1	8	4	6	6	4	3
2	04.04.06	2	8	5	11	11	12	8
2	31.08.06	3	5	3	2	9	8	5
2	28.09.06	4	6	2	4	8	7	3
2	23.11.07	5	12	6	8	16	16	11
2	23.11.06	6	8	6	5	11	7	6
2	14.12.06	7	10	8	10	12	11	12
2	01.02.07	8	9	4	8	10	8	4
2	16.02.07	9	7	3	6	11	7	7
2	31.05.07	10	7	4	5	14	10	8
3	01.06.07	1	9	7	7	7	7	6
3	10.09.07	2	11	14	12	13	12	11
3	20.09.07	3	8	8	9	9	9	8
3	03.10.07	4	8	13	11	11	10	10
3	27.09.07	5	11	10	11	10	10	9
3								

		Pressão de artéria pulmonar						
Grupo	Data	Porco	PAP1	PAP2	PAP3	PAP4	PAP5	PAP6
1	14.03.06	1	19	17	19	30	24	19
1	28.03.06	2	22	16	21	25	20	19
1	17.08.06	3	19	5	16	18	17	16
1	01.09.06	4	18	17	23	48	20	17
1	29.09.06	5	15	9	10	19	18	12
1	10.11.06	6	18	10	16	36	23	17
1	24.11.06	7	16	9	14	23	16	12
1	15.12.06	8	17	13	14	24	19	16
1	15.02.07	9	18	13	18	31	16	14
1	14.05.07	10	15	8	12	21	18	16
2	21.03.06	1	16	8	11	19	9	7
2	04.04.06	2	13	11	27	31	22	16
2	31.08.06	3	20	14	16	25	22	13
2	28.09.06	4	16	10	13	27	23	18
2	23.11.07	5	20	13	16	27	24	22
2	23.11.06	6	14	9	13	28	16	12
2	14.12.06	7	20	15	23	38	20	20
2	01.02.07	8	15	10	22	28	22	15
2	16.02.07	9	18	14	23	32	21	18
2	31.05.07	10	21	15	16	38	26	29
3	01.06.07	1	17	17	19	17	17	15
3	10.09.07	2	21	23	23	25	27	27
3	20.09.07	3	20	23	21	22	27	32
3	03.10.07	4	21	26	25	25	25	24
3	27.09.07	5	21	20	21	20	20	21
3								

Índice de volume diastólico final ventrículo direito								
Grupo	Data	Porco	IVDFVD1	IVDFVD2	IVDFVD3	IVDFVD4	IVDFVD5	IVDFVD6
1	14.03.06	1	110	72	54	119	126	113
1	28.03.06	2	149	124		127	145	109
1	17.08.06	3	178	77	77	178	136	146
1	01.09.06	4	110	72	54	119	126	113
1	29.09.06	5	166	177	80	122	148	133
1	10.11.06	6	166	97	49		184	173
1	24.11.06	7	178	137	69	118	148	136
1	15.12.06	8	113	72	54	121	126	113
1	15.02.07	9	133	89	68	87	112	110
1	14.05.07	10	150	119	88	128	146	123
2	21.03.06	1	113	83	54	113	112	95
2	04.04.06	2	114	96	67	113		96
2	31.08.06	3	127	96	88	122	128	110
2	28.09.06	4	130	107		128		
2	23.11.07	5	163	115	77	165	150	157
2	23.11.06	6	121	78	48	125	124	96
2	14.12.06	7	160	143	56	160	169	114
2	01.02.07	8	111	65	46	112	121	82
2	16.02.07	9	120	72	41	122	144	132
2	31.05.07	10	221	172	78	224	209	184
3	01.06.07	1	107	110	102	112	119	138
3	10.09.07	2	167	176	180	166	193	190
3	20.09.07	3	146	142	122	119	105	112
3	03.10.07	4	167	168	147	141	158	148
3	27.09.07	5	164	165	144	144	137	142
3								

Grupo	Índice Cardíaco							
	Data	Porco	IC1	IC2	IC3	IC4	IC5	IC6
1	14.03.06	1	4,7	2	2,1	4,8	5,5	3,9
1	28.03.06	2	4,4	3,2	2,5	5,4	5,3	3,7
1	17.08.06	3	6,2	3,6	2,4	8,5	8,6	6,8
1	01.09.06	4	4,7	2,7	1,4	9,8	7,2	6,1
1	29.09.06	5	3,9	2,1	2,1	6,7	6,8	3,2
1	10.11.06	6	5	2,7	1,7	7,9	8,9	6,1
1	24.11.06	7	6	4,1	2,9		8,4	5,8
1	15.12.06	8	5,1	3	2,9	10,1	7,2	7,1
1	15.02.07	9	5,5	3,1	3,2	9,7	5,5	4,9
1	14.05.07	10	5,1	2,7	2,2	10,3	7,8	4,9
2	21.03.06	1	3,9	2,4	2,2	2,9	7,1	3,8
2	04.04.06	2	3,7	2,8	2,2	4,7		4,8
2	31.08.06	3	6,5	3,6	3,3	9,5	8	6,4
2	28.09.06	4	4,8	2,2	1,4	5,6	7,7	5,3
2	23.11.07	5	4,6	2,8	2,6	10,4	7,8	5,8
2	23.11.06	6	4	2	2,5	9,8	7,4	4,9
2	14.12.06	7	3,4	1,7	1,9	10,7	5,4	4
2	01.02.07	8	3,7	2,4	2,3	9,1	5,8	4
2	16.02.07	9	5,5	3,7	3	12	8,9	6,6
2	31.05.07	10	6,8	4,2	2,7	12,5	10,4	8,7
3	01.06.07	1	4,2	4,4	4,3	4,4	5,3	5,5
3	10.09.07	2	7	5,9	5,9	5,7	6,2	5,9
3	20.09.07	3	5,9	5,9	5,9	4,7	5,7	5,3
3	03.10.07	4	6,6	5,8	5,4	5,5	5,1	5,2
3	27.09.07	5	6,1	6,3	6,5	6,6	6,3	6,9
3								

Grupo	Fração de ejeção							
	Data	Porco	EFRV1	EFRV2	EFRV3	EFRV4	EFRV5	EFRV6
1	14.03.06	1	35	31	28	46	54	51
1	28.03.06	2	32	19		30	26	22
1	17.08.06	3	38	21	24	32	46	29
1	01.09.06	4	39	20	20	36	41	40
1	29.09.06	5	17	14	15	22	36	20
1	10.11.06	6	30	19	18		32	25
1	24.11.06	7	32	24	30	49	46	29
1	15.12.06	8	32	29	33	38	28	24
1	15.02.07	9	36	32	39	41	40	32
1	14.05.07	10	26	25	13	19	33	29
2	21.03.06	1	45	32	26	35	48	39
2	04.04.06	2	33	20	26	43		37
2	31.08.06	3	41	24	22	38	41	39
2	28.09.06	4	25	15	12	29		
2	23.11.07	5	30	27	37	53	32	25
2	23.11.06	6	34	21	30	39	42	30
2	14.12.06	7	22	14	20	38	26	31
2	01.02.07	8	27	26	34	34	35	27
2	16.02.07	9	33	36	49	45	43	40
2	31.05.07	10	26	17	28	36	28	32
3	01.06.07	1	31	28	27	31	30	26
3	10.09.07	2	36	33	31	32	26	26
3	20.09.07	3	30	27	29	25	26	24
3	03.10.07	4	29	28	27	27	28	26
3	27.09.07	5	31	31	33	31	31	30
3								

Grupo	Volume sistólico ventrículo direito							
	Data	Porco	SVRV1	SVRV2	SVRV3	SVRV4	SVRV5	SVRV6
1	14.03.06	1	30	15	11	31	32	23
1	28.03.06	2	43	21		34	34	21
1	17.08.06	3	66		18		60	41
1	01.09.06	4	36	13		38	43	39
1	29.09.06	5	23	21	11	23	45	22
1	10.11.06	6	53	18	9		62	46
1	24.11.06	7	49	28	18	50	59	34
1	15.12.06	8	49	37	23	39	45	35
1	15.02.07	9	43	25	23	31	39	31
1	14.05.07	10	31	23	9	19	39	28
2	21.03.06	1	44	26	13	19	50	32
2	04.04.06	2	34	17		40		
2	31.08.06	3	47	21	17	52	47	39
2	28.09.06	4	40	14	20	31		
2	23.11.07	5	47	23	28	52	46	36
2	23.11.06	6	39	16	14	67	50	27
2	14.12.06	7	35	19	11	81	43	34
2	01.02.07	8	27	15	14	41	38	20
2	16.02.07	9	40	22	18	47	53	46
2	31.05.07	10	52	26	19	70	52	53
3	01.06.07	1	33	30	27	34	36	36
3	10.09.07	2	59	58	56	54	50	50
3	20.09.07	3	44	39	35	30	27	26
3	03.10.07	4	48	47	40	39	45	38
3	27.09.07	5	50	52	47	45	42	42
3								

Grupo	Volume sistólico final ventrículo direito							
	Data	Porco	ESVRV1	ESVRV2	ESVRV3	ESVRV4	ESVRV5	ESVRV6
1	14.03.06	1	55	34	31	37	30	22
1	28.03.06	2	89	90		81	95	77
1	17.08.06	3	107	59	57	117	70	100
1	01.09.06	4	58	49	36	67	63	57
1	29.09.06	5	116	127	64	79	81	90
1	10.11.06	6	122	80	43		131	136
1	24.11.06	7	104	89	41	52	68	84
1	15.12.06	8	103	90	47	64	118	111
1	15.02.07	9	75	53	37	47	59	66
1	14.05.07	10	88	71	60	82	77	69
2	21.03.06	1	55	54	38	37	53	50
2	04.04.06	2	71	72	46	52		57
2	31.08.06	3	68	67	62	86	69	
2	28.09.06	4	120	78	132	79		
2	23.11.07	5	111	89	47	91	100	107
2	23.11.06	6	77	59	33	103	70	64
2	14.12.06	7	122	121	44	130	122	78
2	01.02.07	8	72	43	27	78	70	53
2	16.02.07	9	81	40	18	58	71	68
2	31.05.07	10	150	126	49	127	132	112
3	01.06.07	1	74	80	75	78	83	101
3	10.09.07	2	108	118	124	113	143	140
3	20.09.07	3	102	103	86	90	78	85
3	03.10.07	4	119	121	107	102	114	110
3	27.09.07	5	114	114	97	98	94	99
3								

Grupo	Índice de resistência sistêmica							
	Data	Porco	SVRI1	SVRI2	SVRI3	SVRI4	SVRI5	SVRI6
1	14.03.06	1	1004	1056	1676	967	873	1005
1	28.03.06	2	1528	878	1184	963	815	908
1	17.08.06	3	970	1164	1254	525	645	835
1	01.09.06	4	1122	1242	1381	533	647	732
1	29.09.06	5	1286	1531	1605	948	837	1170
1	10.11.06	6	1506	1290	1561	961	723	1076
1	24.11.06	7	1043	909	1224	613	638	894
1	15.12.06	8	1037	1185	1283	553	826	710
1	15.02.07	9	1291	1118	1018	659	868	945
1	14.05.07	10	1375	1252	1544	734	887	1121
2	21.03.06	1	908	975	1314	526	713	920
2	04.04.06	2	1325	886	1178	1199	789	1273
2	31.08.06	3	994	894	1092	753	848	640
2	28.09.06	4	1208	1629	2007	1390	834	1077
2	23.11.07	5	1299	1161	1066	521	624	707
2	23.11.06	6	1988	1727	1388	749	978	1365
2	14.12.06	7	1482	2053	1519	541	865	1146
2	01.02.07	8	1264	1463	1436	723	980	1108
2	16.02.07	9	1102	975	1140	526	700	920
2	31.05.07	10	812	831	1243	497	571	638
3	01.06.07	1	1439	1253	1241	1347	1390	1364
3	10.09.07	2	978	1172	1240	1217	1214	1268
3	20.09.07	3	1205	1516	1333	1689	1316	1445
3	03.10.07	4	1389	1167	1375	1393	1489	1273
3	27.09.07	5	905	812	813	719	954	928
3								

Grupo	Índice de resistência pulmonar							
	Data	Porco	PVRI1	PVRI2	PVRI3	PVRI4	PVRI5	PVRI6
1	14.03.06	1	153	320	457	317	175	205
1	28.03.06	2	122	166	352	163	91	151
1	17.08.06	3	108	143	358	78	98	161
1	01.09.06	4	119	266	737	262	111	144
1	29.09.06	5	145	187	187	84	106	149
1	10.11.06	6	143	86	373	253	145	171
1	24.11.06	7	107	79	278	126	95	96
1	15.12.06	8	132	215	251	66	134	124
1	15.02.07	9	161	229	373	198	145	163
1	14.05.07	10	125	175	294	100	103	162
2	21.03.06	1	164	133	182	134	56	84
2	04.04.06	2	91	171	324	279	96	132
2	31.08.06	3	148	229	340	135	140	100
2	28.09.06	4	168	290	516	272	167	224
2	23.11.07	5	139	198	244	84	82	152
2	23.11.06	6	120	120	257	138	98	99
2	14.12.06	7	143	286	480	195	134	161
2	01.02.07	8	129	67	490	159	193	218
2	16.02.07	9	118	238	451	140	131	133
2	31.05.07	10	165	208	370	153	123	194
3	01.06.07	1	154	182	222	164	151	145
3	10.09.07	2	115	123	150	170	194	218
3	20.09.07	3	163	223	163	220	252	365
3	03.10.07	4	158	182	209	205	238	217
3	27.09.07	5	131	127	123	122	129	139
3								

Índice de trabalho sistêmico								
Grupo	Data	Porco	LVSWI1	LVSWI2	LVSWI3	LVSWI4	LVSWI5	LVSWI6
1	14.03.06	1	25	6	5	22	24	13
1	28.03.06	2	55	10	6	29	23	12
1	17.08.06	3	59	10	7	48	36	25
1	01.09.06	4	36	8	3	49	39	36
1	29.09.06	5	42	14	6	49	47	26
1	10.11.06	6	61	8	4	47	52	38
1	24.11.06	7	46	16	7	42	43	27
1	15.12.06	8	82	8	7	66	42	38
1	15.02.07	9	64	8	9	61	34	28
1	14.05.07	10	46	11	7	83	56	32
2	21.03.06	1	48	14	6	22	43	23
2	04.04.06	2	34	10	6	33	47	24
2	31.08.06	3	76	14	11	70	57	31
2	28.09.06	4	44	6	2	33	42	29
2	23.11.07	5	37	7	5	45	36	23
2	23.11.06	6	54	5	6	63	52	32
2	14.12.06	7	22	3	3	49	19	13
2	01.02.07	8	32	6	5	53	34	17
2	16.02.07	9	38	9	7	75	58	48
2	31.05.07	10	50	14	6	66	51	40
3	01.06.07	1	45	34	31	44	58	57
3	10.09.07	2	66	67	75	68	63	57
3	20.09.07	3	54	53	53	40	45	40
3	03.10.07	4	83	54	50	55	49	43
3	27.09.07	5	52	46	46	39	44	50
3								

Grupo	Índice de trabalho pulmonar							
	Data	Porco	RSWI1	RSWI2	RSWI3	RSWI4	RSWI5	RSWI6
1	14.03.06	1						
1	28.03.06	2	9	4	3	8	7	3
1	17.08.06	3	9	1	3	10	8	5
1	01.09.06	4	9	3	2	30	9	8
1	29.09.06	5	6	2	1	6	5	2
1	10.11.06	6	8	2	2	16	10	6
1	24.11.06	7	8	4	2	12	8	4
1	15.12.06	8	9	2	2	21	11	8
1	15.02.07	9	11	2	3	18	6	4
1	14.05.07	10	6	2	1	11	7	5
2	21.03.06	1	6	2	1	9	6	1
2	04.04.06	2	9	4	3	6	4	2
2	31.08.06	3	11	4	4	16	14	8
2	28.09.06	4	8	1	1	9	10	7
2	23.11.07	5	6	2	2	12	8	7
2	23.11.06	6	4	1	2	14	6	4
2	14.12.06	7	5	1	2	20	5	4
2	01.02.07	8	4	1	3	15	10	4
2	16.02.07	9	10	3	4	24	12	8
2	31.05.07	10	12	5	2	25	16	16
3	01.06.07	1	8	7	6	7	8	7
3	10.09.07	2	10	12	12	14	13	13
3	20.09.07	3	9	10	9	7	10	11
3	03.10.07	4	13	12	11	12	10	10
3	27.09.07	5	11	11	10	9	9	8
3								

Grupo	Índice de Volume sistólico							
	Data	Porco	SVI1	SVI2	SVI3	SVI4	SVI5	SVI6
1	14.03.06	1	30	13	9	24	28	17
1	28.03.06	2	50	23	13	36	36	23
1	17.08.06	3	58	17	13	55	47	33
1	01.09.06	4	45	16	6	60	52	48
1	29.09.06	5	51	25	11	47	48	38
1	10.11.06	6	49	15	7	39	48	34
1	24.11.06	7	46	30	12	45	49	32
1	15.12.06	8	41	14	12	69	45	45
1	15.02.07	9	57	15	15	56	42	35
1	14.05.07	10	40	19	13	64	48	34
2	21.03.06	1	48	27	13	38	43	33
2	04.04.06	2	35	18	12	27	41	23
2	31.08.06	3	55	24	20	61	52	49
2	28.09.06	4	46	10	6	27	40	31
2	23.11.07	5	38	14	11	54	47	36
2	23.11.06	6	41	9	11	52	43	29
2	14.12.06	7	27	7	8	51	26	20
2	01.02.07	8	26	10	11	50	37	23
2	16.02.07	9	45	17	13	73	60	48
2	31.05.07	10	55	26	11	65	55	46
3	01.06.07	1	46	39	35	40	47	46
3	10.09.07	2	58	61	62	61	51	47
3	20.09.07	3	46	40	41	30	36	32
3	03.10.07	4	56	51	42	45	40	41
3	27.09.07	5	59	56	55	52	47	47
3								

Grupo	Fração de ejeção ecotransesofágico							
	Data	Porco	EF1	EF2	EF3	EF4	EF5	EF6
1	14.03.06	1	54,80					
1	28.03.06	2	67,90	66,30	52,90	69,10	78,60	65,40
1	17.08.06	3	69,60	62,00	65,30	78,70	73,90	75,60
1	01.09.06	4	76,00	72,30	71,30	73,60	85,40	72,10
1	29.09.06	5	58,20	57,10	52,50	55,30	57,60	62,70
1	10.11.06	6	72,30	47,00	61,00	75,60	79,00	67,70
1	24.11.06	7	68,10	63,10	68,56	74,36	73,30	73,10
1	15.12.06	8	75,33	52,50	64,85	67,93	71,96	69,10
1	15.02.07	9	66,80	59,06	62,70	69,00	70,96	66,90
1	14.05.07	10	72,00	63,73	64,60	78,43	78,43	74,90
2	21.03.06	1	66,90	58,80	59,90	67,90	71,70	64,40
2	04.04.06	2	68,10	65,80	71,60	82,20	75,00	66,30
2	31.08.06	3	69,80	73,50	76,50	76,80	71,10	77,60
2	28.09.06	4	60,20	47,83	66,40	72,76	68,60	61,23
2	23.11.07	5	63,70	53,00	64,10	74,86	71,60	63,16
2	23.11.06	6	65,70	63,80	50,60	81,86	68,56	65,40
2	14.12.06	7	69,35	47,76	47,00	74,46	68,30	55,66
2	01.02.07	8	65,50	75,46	74,30	82,56	72,16	73,86
2	16.02.07	9	75,50	72,70	73,43	73,26	68,03	66,60
2	31.05.07	10	69,30	63,40	68,56	70,76	69,63	73,40
3	01.06.07	1	-	-	-	-	-	-
3	10.09.07	2	65,10	66,36	71,10	67,30	65,50	58,60
3	20.09.07	3	64,00	64,10	64,40	64,00	66,50	66,90
3	03.10.07	4	67,36	64,50	73,30	71,00	66,10	70,80
3	27.09.07	5	65,80	75,00	68,40	71,50	71,20	69,60
3								

Grupo	Volume diastólico final eco							
	Data	Porco	EDV1	EDV2	EDV3	EDV4	EDV5	EDV6
1	14.03.06	1	10,00					
1	28.03.06	2	27,70	9,15	5,80	15,10	20,50	14,50
1	17.08.06	3	35,50	5,60	15,20	34,80	28,30	19,00
1	01.09.06	4	34,90	5,80	4,90	26,90	32,70	22,65
1	29.09.06	5	40,40	26,60	15,60	40,00	34,00	39,80
1	10.11.06	6	30,11	9,48	8,90	22,60	29,90	32,60
1	24.11.06	7	34,70	19,53	6,17	13,73	22,90	19,00
1	15.12.06	8	42,30	7,02	7,14	25,93	26,60	22,50
1	15.02.07	9	35,06	7,01	6,54	29,80	29,23	33,63
1	14.05.07	10	27,10	13,80	4,66	24,50	22,76	17,70
2	21.03.06	1	30,80	19,10	9,20	27,60	29,00	18,50
2	04.04.06	2	25,60	6,40	7,80	23,20	30,00	15,80
2	31.08.06	3	43,00	17,90	15,10	40,90	41,80	38,60
2	28.09.06	4	41,43		5,02	15,73	17,96	15,76
2	23.11.07	5	38,03	10,00	6,80	32,96	37,96	28,60
2	23.11.06	6	33,13	5,01	4,27	34,20	27,80	28,80
2	14.12.06	7	34,45			24,63	21,96	21,00
2	01.02.07	8	21,33	5,40	7,38	27,26	11,42	9,98
2	16.02.07	9	30,90	6,68	4,52	42,23	37,43	31,43
2	31.05.07	10	31,50	12,50	7,62	26,50	32,60	29,30
3	01.06.07	1	-	-	-	-	-	-
3	10.09.07	2	46,90	48,10	47,00	49,90	42,60	38,60
3	20.09.07	3	13,60	19,40	26,30	28,70	31,40	26,40
3	03.10.07	4	30,80	28,20	29,70	33,00	29,30	28,90
3	27.09.07	5	36,00	38,20	41,40	39,40	44,20	41,30
3								

Grupo	Delta pressão de pulso							
	Data	Porco	DPP1	DPP2	DPP3	DPP4	DPP5	DPP6
1	14.03.06	1	12	23	28	9	13	33
1	28.03.06	2	8	31	27	10	6	16
1	17.08.06	3	9	37	56	8	7	16
1	01.09.06	4	7	40	29	10	5	8
1	29.09.06	5	11	36	47	5	3	13
1	10.11.06	6	17	34	26	18	16	21
1	24.11.06	7	12	21	30	15	11	23
1	15.12.06	8	6	28	56	7	9	15
1	15.02.07	9	6	23	21	6	7	13
1	14.05.07	10	6	17	23	5	6	11
2	21.03.06	1	10	33	45	5	10	19
2	04.04.06	2	12	34	27	5	11	12
2	31.08.06	3	9	36	49	3	4	10
2	28.09.06	4	12	41	28	12	9	17
2	23.11.07	5	7	41	44	11	6	16
2	23.11.06	6	13	38	43	9	8	18
2	14.12.06	7	13	22	32	12	26	27
2	01.02.07	8	11	18	31	6	23	24
2	16.02.07	9	9	20	27	3	7	8
2	31.05.07	10	14	37	22	8	12	12
3	01.06.07	1	19	17,7	18,2	14,3	13	10
3	10.09.07	2	7,1	8	7,8	9,7	10,1	10
3	20.09.07	3	6,2	6,7	10,9	8,4	5,8	7,5
3	03.10.07	4	8	11,7	12,5	10,2	9,7	11,6
3	27.09.07	5	8,6	11	11,9	9,9	8,5	9,4
3								

Grupo	Hematócrito							
	Data	Porco	HT1	HT2	HT3	HT4	HT5	HT6
1	14.03.06	1	26	28	29	20	18	24
1	28.03.06	2	27	27	27	21	17	22
1	17.08.06	3	25	25	26	15	15	17
1	01.09.06	4	29	25	33	12	12	
1	29.09.06	5	22	24	25	11	8	9
1	10.11.06	6	26	26	25	19	16	20
1	24.11.06	7	30	28	27	18	15	18
1	15.12.06	8	26	25	23	14	15	15
1	15.02.07	9	22	25	23	18	16	20
1	14.05.07	10	23	23	22	13	13	15
2	21.03.06	1	27	25	32	18	15	20
2	04.04.06	2	27	27	21	15	13	15
2	31.08.06	3	30	31	29	20	17	19
2	28.09.06	4	26	28	27	18	16	18
2	23.11.07	5	26	27	27	13	12	13
2	23.11.06	6	25	27	26	15	13	16
2	14.12.06	7	24	28	32	20	23	24
2	01.02.07	8	26	27	26	16	18	21
2	16.02.07	9	27	28	29	14	17	20
2	31.05.07	10	29	28	26	11	12	12
3	01.06.07	1	28	30	30	31	31	31
3	10.09.07	2	28	30	29	31	32	32
3	20.09.07	3	29	29	30	29	29	29
3	03.10.07	4	27	27	31	30	30	31
3	27.09.07	5	25	23	27	27	30	30
3								

Grupo	Hemoglobina							
	Data	Porco	HG1	HG2	HG3	HG4	HG5	HG6
1	14.03.06	1	7,8	9	10	6,8	6	8
1	28.03.06	2	9	9	9	7	6	7
1	17.08.06	3	8	8	8,3	5	5	5,6
1	01.09.06	4	10	8,2	11	4	4	
1	29.09.06	5	7	8	8	4	3	3
1	10.11.06	6	8,6	8,6	8,3	6,3	5,3	6,6
1	24.11.06	7	10	9,3	9	6	5	6
1	15.12.06	8	8,6	8,3	7,6	4,6	5	5
1	15.02.07	9	7,3	8,3	7,6	6	5,3	6,6
1	14.05.07	10	7,6	7,6	7,3	4,3	4,3	5
2	21.03.06	1	9	8	10	6	5	6
2	04.04.06	2	9	9	7	5	4	5
2	31.08.06	3	10	10,3	9,9	6,9	5,7	6,3
2	28.09.06	4	8,6	9	9	6	5,3	6
2	23.11.07	5	8,6	9	9	4,3	4	4,3
2	23.11.06	6	8,3	9	8,6	5	4,3	5,3
2	14.12.06	7	8	9	10,6	6,6	7,6	8
2	01.02.07	8	8,6	9	8,6	5,3	6	7
2	16.02.07	9	9	9,3	9,6	4,6	5,3	6,6
2	31.05.07	10	9,6	9,3	8,6	3,6	4	4
3	01.06.07	1	9,6	10	10	10,3	10,3	10,3
3	10.09.07	2	9,3	10	9,6	10,3	10,6	10,6
3	20.09.07	3	9,6	9,6	10	9,6	9,6	9,6
3	03.10.07	4	9,1	9	10,4	10	10,1	10,3
3	27.09.07	5	8,3	8	9	9	10	10
3								

PH tonometria								
Grupo	Data	Porco	PHIT1	PHIT2	PHIT3	PHIT4	PHIT5	PHIT6
1	14.03.06	1	7,27	7,24	6,91	7	7	7,12
1	28.03.06	2	7,37	7,14	6,96	7,11	7,2	7,19
1	17.08.06	3	7,24	7,13	6,94	6,94	7,18	7,27
1	01.09.06	4	7,19	7,11	7,11	6,92	7,18	7,16
1	29.09.06	5	7,28	7,23	7,23	7,21	7,35	7,35
1	10.11.06	6	7,28	7,23	6,62	6,71	7,03	7,21
1	24.11.06	7	7,32	7,18	7,06	7,1	7,28	7,27
1	15.12.06	8	7,33	7,22	7,1	7,14	7,31	7,28
1	15.02.07	9	7,23	7,11	6,96	7,12	7,26	7,25
1	14.05.07	10	7,17	7,16	6,88	7,24	7,24	7,27
2	21.03.06	1						
2	04.04.06	2	7,12	7,18	6,83	7,03	7,16	7,24
2	31.08.06	3	7,34	7,37	7,25	7,26	7,3	7,32
2	28.09.06	4	7,29	7,23	6,76	6,87	7,15	7,23
2	23.11.07	5	7,35	7,17	6,73	7,12	7,29	7,26
2	23.11.06	6	7,26	7,15	6,84	6,99	7,23	7,29
2	14.12.06	7	7,19	7,14	6,66	6,81	7,09	6,89
2	01.02.07	8	7,26	6,9	6,63	6,76	6,91	7,02
2	16.02.07	9	7,3	7,18	6,78	7,02	7,23	7,29
2	31.05.07	10	7,26	7,26	6,97	7,01	7,19	7,24
3	01.06.07	1	7,23	7,27	7,22	7,28	7,26	7,29
3	10.09.07	2	7,28	7,28	7,3	7,18	7,3	7,19
3	20.09.07	3	7,21	7,22	7,19	7,14	7,14	7,12
3	03.10.07	4	7,24	7,2	7,27	7,26	7,28	7,28
3	27.09.07	5	7,37	7,22	7,29	7,3	7,31	7,36
3								

Grupo	Tonômetro							
	Data	Porco	PRPA1	PRPA2	PRPA3	PRPA4	PRPA5	PRPA6
1	14.03.06	1	13	16	58	40	40	18
1	28.03.06	2	11	38	49	37	27	30
1	17.08.06	3	24	34	81	52	31	17
1	01.09.06	4	37	50	50	34	24	41
1	29.09.06	5	16	32	32	19	9	12
1	10.11.06	6	18	19	92	75	34	16
1	24.11.06	7	6	20	30	12	5	11
1	15.12.06	8	11	20	25	8	3	11
1	15.02.07	9	20	29	44	13	14	17
1	14.05.07	10	32	34	77	39	17	22
2	21.03.06	1	36	32	11	16	15	17
2	04.04.06	2	46	28	15	3	12	13
2	31.08.06	3	18	13	20	13	16	20
2	28.09.06	4	20	28	84	37	13	15
2	23.11.07	5	6	28	95	15	11	17
2	23.11.06	6	20	32	78	27	17	20
2	14.12.06	7	23	36	101	42	26	75
2	01.02.07	8	9	85	94	49	44	42
2	16.02.07	9	13	27	88	21	11	13
2	31.05.07	10	17	19	45	21	11	12
3	01.06.07	1	23	17	25	18	20	18
3	10.09.07	2	14	14	11	33	18	33
3	20.09.07	3	23	25	30	33	34	37
3	03.10.07	4	27	30	23	26	25	27
3	27.09.07	5	7	21	18	16	16	11
3								

Grupo	PH arterial							
	Data	Porco	PHa1	PHa2	PHa3	PHa4	PHa5	PHa6
1	14.03.06	1	7,4	7,4	7,26	7,12	7,2	7,22
1	28.03.06	2	7,48	7,46	7,32	7,39	7,43	7,49
1	17.08.06	3	7,42	7,37	7,28	7,21	7,43	7,37
1	01.09.06	4	7,46	7,46	7,31	7,12	7,37	7,44
1	29.09.06	5	7,47	7,49	7,39	7,38	7,43	7,48
1	10.11.06	6	7,43	7,38	7,08	7,03	7,25	7,31
1	24.11.06	7	7,37	7,33	7,26	7,17	7,31	7,36
1	15.12.06	8	7,43	7,39	7,26	7,19	7,33	7,38
1	15.02.07	9	7,39	7,33	7,24	7,21	7,39	7,37
1	14.05.07	10	7,42	7,41	7,28	7,24	7,36	7,44
2	21.03.06	1	7,47	7,44	7,32	7,24	7,28	7,45
2	04.04.06	2	7,4	7,4	6,92	7,04	7,26	7,35
2	31.08.06	3	7,48	7,49	7,43	7,35	7,44	7,5
2	28.09.06	4	7,45	7,45	7,22	7,09	7,24	7,36
2	23.11.07	5	7,41	7,39	7,18	7,23	7,38	7,43
2	23.11.06	6	7,43	7,4	7,23	7,17	7,37	7,48
2	14.12.06	7	7,38	7,41	7,13	7,04	7,26	7,33
2	01.02.07	8	7,34	7,35	7,08	7,05	7,19	7,31
2	16.02.07	9	7,42	7,38	7,19	7,18	7,32	7,39
2	31.05.07	10	7,4	7,42	7,23	7,15	7,27	7,32
3	01.06.07	1	7,44	7,43	7,44	7,44	7,45	7,44
3	10.09.07	2	7,4	7,4	7,4	7,42	7,43	7,43
3	20.09.07	3	7,4	7,44	7,44	7,43	7,4	7,42
3	03.10.07	4	7,46	7,46	7,46	7,47	7,48	7,48
3	27.09.07	5	7,43	7,43	7,46	7,44	7,45	7,43
3								

Pressão arterial de O2								
Grupo	Data	Porco	PO2a1	PO2a2	PO2a3	PO2a4	PO2a5	PO2a6
1	14.03.06	1	250	253	236	234	229	228
1	28.03.06	2	198	199	189	187	226	225
1	17.08.06	3	115	104	123	89	135	113
1	01.09.06	4	124	130	144	76	150	158
1	29.09.06	5	142	139	144	150	146	141
1	10.11.06	6	157	113	176	98	135	129
1	24.11.06	7	159	148	132	114	120	128
1	15.12.06	8	142	119	124	115	122	125
1	15.02.07	9	105	111	119	83	134	126
1	14.05.07	10	109	115	139	127	134	148
2	21.03.06	1	288	240	217	226	217	200
2	04.04.06	2	176	215	210	188	191	189
2	31.08.06	3	135	127	123	80	100	116
2	28.09.06	4	141	109	114	88	110	125
2	23.11.07	5	127	153	170	159	144	139
2	23.11.06	6	136	163	165	103	175	195
2	14.12.06	7	183	154	150	121	120	118
2	01.02.07	8	185	171	150	114	85	134
2	16.02.07	9	120	109	116	97	110	93
2	31.05.07	10	117	82	122	77	84	136
3	01.06.07	1	140	128	141	135	145	123
3	10.09.07	2	132	134	133	131	132	127
3	20.09.07	3	176	175	172	164	156	146
3	03.10.07	4	136	137	131	132	126	125
3	27.09.07	5	171	93	84	77	125	118
3								

Saturação de O2 arterial								
Grupo	Data	Porco	SAT a 1	SATa2	SATa3	SATa4	SATa5	SATa6
1	14.03.06	1	100	100	100	100	100	100
1	28.03.06	2	99	99	99	99	99	99
1	17.08.06	3	98	97	97	93	98	97
1	01.09.06	4	98	98	98	88	99	99
1	29.09.06	5	99	99	98	99	99	99
1	10.11.06	6	99	98	99	93	98	98
1	24.11.06	7	99	99	98	96	98	98
1	15.12.06	8	99	98	97	96	98	98
1	15.02.07	9	98	97	97	93	98	98
1	14.05.07	10	98	98	98	98	98	99
2	21.03.06	1	99,8	99,7	99,5	99,5	99,5	99,6
2	04.04.06	2	99	99	98	98	99	99
2	31.08.06	3	99	98	98	94	97	98
2	28.09.06	4	99	98	96	93	97	98
2	23.11.07	5	99	98	98	97	98	98
2	23.11.06	6	99	99	99	96	99	99
2	14.12.06	7	99	99	98	96	97	97
2	01.02.07	8	99	99	98	96	93	98
2	16.02.07	9	98	98	97	96	98	97
2	31.05.07	10	98	96	97	95	96	98
3	01.06.07	1	99	99	99	99	99	99
3	10.09.07	2	99	100	99	99	99	99
3	20.09.07	3	99	99	99	99	99	99
3	03.10.07	4	99	99	99	99	99	99
3	27.09.07	5	99	98	97	96	98	98
3								

Basic excess arterial								
Grupo	Data	Porco	BEa1	BEa2	BEa3	BEa4	BEa5	BEa6
1	14.03.06	1	-1,6	-1,7	-6	-11	-7,2	-4,6
1	28.03.06	2	3,6	1,4	-6	-0,7	1,8	4,5
1	17.08.06	3	4,9	1,3	-3,4	-5,2	2,3	3
1	01.09.06	4	6,1	4,3	-5	-11,6	-1,3	5,1
1	29.09.06	5	4,5	4,6	-4	-5,1	2,8	4,6
1	10.11.06	6	3,7	2,2	-17,8	-17,3	-6,9	-0,5
1	24.11.06	7	1,3	-2,4	-4	-7,5	-0,9	1,6
1	15.12.06	8	2,6	1,1	-3,7	-5,8	1,2	3,6
1	15.02.07	9	2	-2,5	-7,3	-6	0,3	2,5
1	14.05.07	10	2,8	3,1	-4,9	-5,3	2,5	5,1
2	21.03.06	1	4,3	4,2	-1,1	-5,2	-1,8	3
2	04.04.06	2	4	2,1	-6	-7,4	-3,2	-1,1
2	31.08.06	3	8	7,7	5,4	2,2	4,3	6,4
2	28.09.06	4	5,6	4,8	-10,5	-14,7	-7,7	-0,4
2	23.11.07	5	1,9	1,2	-11	-6,6	1,5	2,5
2	23.11.06	6	2,2	0,9	-7,5	-9,7	0	5,8
2	14.12.06	7	0,1	1,5	-10,4	9,7	-3,8	-3,4
2	01.02.07	8	-2,6	-2,2	-17,8	-17,2	-10	-3,8
2	16.02.07	9	2,3	1	-10,8	-11	-2,9	3,1
2	31.05.07	10	3,1	4,7	-5	-10,6	-0,9	2,5
3	01.06.07	1	1,7	1,4	2	3,5	2,9	3,2
3	10.09.07	2	0,9	2	3	4,2	5,2	5,1
3	20.09.07	3	1,1	2	1,7	-0,6	0,3	1,5
3	03.10.07	4	5,4	3,7	5,8	5,8	6,8	7,8
3	27.09.07	5	3,6	-1,2	3,8	3,1	5,8	5
3								

Bicarbonato arterial								
Grupo	Data	Porco	HCO3a1	HCO3a2	HCO3a3	HCO3a4	HCO3a5	HCO3a6
1	14.03.06	1	22,7	22,1	20,2	19,9	20,9	23,3
1	28.03.06	2	26,3	24,1	18,7	23,1	25	26,7
1	17.08.06	3	29,7	26	22,3	22,8	25,3	27,4
1	01.09.06	4	29,6	27,1	19,3	17,7	22,8	29,1
1	29.09.06	5	27,8	27,3	26,8	23,3	26,6	27,7
1	10.11.06	6	27,7	26,9	11,2	13,8	18,8	24,8
1	24.11.06	7	26	22,5	22,2	21,3	25,1	26,5
1	15.12.06	8	26,3	25,8	22,8	22,7	26,9	28,5
1	15.02.07	9	26,7	22,8	19	22,2	24,2	27,6
1	14.05.07	10	26,8	27,3	20,8	21,9	27,7	28,7
2	21.03.06	1	27,3	27,9	24,8	22,2	25	26,1
2	04.04.06	2	29	26,3	11,2	14,2	18,5	23,6
2	31.08.06	3	32	31	29,3	27,6	28,3	29,2
2	28.09.06	4	29,6	28,2	15,6	15,7	18,9	24,3
2	23.11.07	5	25,9	25,3	16,2	20,3	25,7	25,2
2	23.11.06	6	25,9	24,6	18,8	18,8	24,6	28,8
2	14.12.06	7	24,2	24,8	12,2	15	22,5	20,9
2	01.02.07	8	22,1	22,1	11,5	13,8	17,8	21,5
2	16.02.07	9	26,4	25,1	16,2	17,4	22,8	28
2	31.05.07	10	28,5	29,9	22,8	18,6	26,3	28,8
3	01.06.07	1	25,3	25,1	25,3	27,2	26,2	26,7
3	10.09.07	2	25,1	26	27	28	29	29
3	20.09.07	3	24,8	25,2	24,8	22,1	24	24,9
3	03.10.07	4	29,2	26,9	29,6	29,3	30	31
3	27.09.07	5	27,8	21,9	27,2	26	29,8	29,2
3								

PESO	G1	G2	G3
n	10	10	6
Média	31,44	33,07	31,30
Desvio padrão	4,35	2,48	2,96
Mediana	30,20	32,75	30,05
Mínimo	26,00	29,80	28,40
Máximo	39,80	36,60	36,50
p	0,485 Análise de Variância		

DÉB.URIN	G1	G2	G3
n	10	10	6
Média	250,00	358,00	168,33
Desvio padrão	92,50	84,83	64,01
Mediana	275,00	335,00	180,00
Mínimo	120,00	250,00	60,00
Máximo	370,00	470,00	240,00
p	0,001 Análise de Variância O grupo 2 é diferente dos grupos 1 e 3 (p<0.05)		

V.SANGRAM.	G1	G2
n	10	10
Média	1238,00	1270,00
Desvio padrão	247,20	200,28
Mediana	1225,00	1250,00
Mínimo	850,00	1000,00
Máximo	1650,00	1600,00
p	0,684 Mann-Whitney	

V.REP.COL.	G1	G2
n	10	10
Média	965,00	1365,00
Desvio padrão	245,01	362,90
Mediana	1000,00	1250,00
Mínimo	650,00	1000,00
Máximo	1300,00	2000,00
p	0,029 Mann-Whitney	

TEMPO DE REPOSIÇÃO INICIAL	G1	G2
n	10	10
Média	8,80	24,60
Desvio padrão	1,40	4,90
Mediana	8,50	24,50
Mínimo	7,00	18,00
Máximo	12,00	33,00
p	0,001 Mann-Whitney	

FC	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	114,30	23,40	124,30	24,10	111,67	13,37
2	164,80	37,01	192,70	50,75	117,00	13,77
3	213,80	19,50	221,20	28,60	122,50	16,21
4	176,80	23,60	184,90	24,23	125,50	21,30
5	158,50	21,36	174,70	21,62	131,17	15,84
6	155,70	36,53	167,30	30,92	137,00	16,89

EFRV	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	31,70	6,45	31,60	7,21	31,83	2,64
2	23,40	5,87	23,20	7,22	29,83	2,48
3	24,44	8,23	28,40	10,13	28,50	3,21
4	34,78	9,55	39,00	6,67	29,00	2,76
5	38,20	8,85	36,88	6,90	27,50	2,66
6	30,10	9,27	33,33	5,27	26,33	1,97

SVRV	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	42,30	12,73	40,50	7,35	46,50	8,50
2	22,33	6,82	19,90	4,38	45,00	9,84
3	15,25	5,27	17,11	4,77	40,50	10,01
4	33,13	8,53	50,00	18,77	40,17	8,47
5	45,80	10,90	47,38	4,42	39,50	8,02
6	32,00	8,55	35,88	9,16	38,17	7,86

ESVRV	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	91,70	23,10	92,70	30,80	100,50	17,29
2	74,20	26,84	74,90	29,70	104,67	16,15
3	46,22	10,96	49,60	31,47	101,00	18,64
4	69,56	22,46	84,10	30,46	97,50	12,16
5	79,20	29,34	85,88	25,22	104,83	24,51
6	81,20	31,30	73,63	21,06	107,33	18,36

LVSWI	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	51,60	16,12	43,50	14,86	56,33	16,08
2	9,90	3,07	8,80	4,08	48,83	11,82
3	6,10	1,73	5,70	2,41	46,67	17,72
4	49,60	17,54	50,90	17,76	46,50	12,82
5	39,60	10,84	43,90	11,93	48,00	11,93
6	27,50	9,26	28,00	10,45	47,17	8,89

RSWI	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	8,33	1,49	7,50	2,92	10,17	1,72
2	2,44	0,96	2,40	1,51	10,50	1,87
3	2,11	0,74	2,40	1,07	9,17	2,32
4	14,67	7,07	15,00	6,41	9,50	2,88
5	7,89	1,79	9,10	4,01	9,67	1,86
6	5,00	1,94	6,10	4,25	10,00	2,19

SVI	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	46,70	8,35	41,60	10,24	52,67	5,85
2	18,70	5,56	16,20	7,42	49,83	8,75
3	11,10	2,88	11,60	3,66	45,67	10,46
4	49,50	13,91	49,80	15,27	45,00	10,62
5	44,30	7,23	44,40	9,71	44,00	5,44
6	33,90	9,12	33,80	10,76	43,17	5,91

EF	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	68,10	6,88	67,41	4,10	63,09	4,74
2	60,34	7,09	62,21	10,23	64,45	6,46
3	62,63	6,02	65,24	10,03	65,35	6,86
4	71,34	6,80	75,74	5,06	64,87	6,32
5	74,35	7,28	70,47	2,24	63,62	6,18
6	69,72	4,20	66,76	6,55	63,10	6,90

EDV	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	31,78	9,09	33,02	6,67	29,61	11,28
2	11,55	6,79	10,37	4,95	30,63	10,61
3	8,32	3,96	7,52	3,10	32,65	9,35
4	25,93	7,97	29,52	8,14	33,84	9,36
5	27,43	4,37	28,79	9,49	34,67	7,04
6	24,60	8,15	23,78	8,89	32,47	6,83

HT	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	25,60	2,72	26,70	1,77	26,83	1,94
2	25,60	1,65	27,60	1,51	27,33	2,88
3	26,00	3,27	27,50	3,24	28,67	2,25
4	16,10	3,54	16,00	2,98	29,00	2,10
5	14,50	2,88	15,60	3,41	29,50	2,43
6	17,78	4,21	17,80	3,77	29,67	2,50

HG	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	8,39	1,05	8,87	0,59	8,98	0,68
2	8,43	0,54	9,09	0,56	9,15	0,86
3	8,61	1,17	9,09	1,01	9,55	0,77
4	5,40	1,15	5,33	1,04	9,65	0,68
5	4,89	0,92	5,12	1,14	9,82	0,81
6	5,87	1,36	5,85	1,23	9,85	0,83

PRPA	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	18,80	9,78	20,80	12,08	16,33	9,46
2	29,20	10,60	32,80	19,50	18,50	9,09
3	53,80	23,00	63,10	36,36	20,67	6,71
4	32,90	20,79	24,40	14,34	23,50	8,31
5	20,40	12,74	17,60	10,33	20,67	7,99
6	19,50	9,47	24,40	19,78	22,50	11,62

PO2a	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	150,10	44,93	160,80	51,52	147,83	20,16
2	143,10	47,44	152,30	48,79	135,50	26,60
3	152,60	37,13	153,70	37,33	127,17	30,81
4	127,30	50,24	125,30	49,92	125,33	28,82
5	153,10	40,25	133,60	46,34	133,17	14,91
6	152,10	41,24	144,50	37,07	125,50	11,11

SATa	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	98,67	0,61	98,88	0,53	98,95	0,12
2	98,27	0,89	98,37	1,03	99,00	0,63
3	98,06	0,91	97,85	1,00	98,42	0,92
4	95,45	3,69	96,05	1,86	98,33	1,21
5	98,45	0,60	97,35	1,89	98,68	0,49
6	98,45	0,76	98,16	0,84	98,68	0,49

Bea	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	2,99	2,15	2,89	2,91	2,65	1,74
2	1,14	2,60	2,59	2,78	1,95	1,83
3	-6,21	4,25	-7,47	6,35	3,58	1,67
4	-7,55	4,62	-7,05	7,93	3,62	2,35
5	-0,54	3,70	-2,45	4,18	5,02	3,07
6	2,49	3,05	1,46	3,52	5,42	3,04

SATj	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	87,89	9,81	88,46	4,95	95,32	1,61
2	77,30	21,30	70,40	23,57	94,32	2,50
3	63,59	22,55	50,16	30,64	88,25	10,81
4	79,90	8,91	83,07	6,75	92,27	2,90
5	83,11	5,34	82,06	7,49	93,83	1,72
6	76,78	13,10	80,19	9,70	91,87	2,25

IVO2	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	136,07	27,84	134,69	21,17	162,88	40,03
2	157,82	37,29	174,73	34,62	174,06	48,33
3	173,15	40,11	197,43	51,05	165,58	46,53
4	165,62	59,59	171,35	57,22	148,85	32,98
5	154,72	51,18	174,44	22,09	155,64	27,55
6	184,53	73,14	174,88	23,48	163,69	28,58

IVISIT	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	829,50	44,82	761,86	140,64	800,50	73,57
2	486,83	73,50	424,71	103,06	794,17	74,03
3	378,83	27,01	370,29	58,00	757,00	81,18
4	775,00	50,32	862,14	126,04	748,17	52,89
5	730,50	58,23	750,43	143,48	781,33	69,14
6	655,40	78,53	627,43	123,95	783,50	97,23

DPMAX	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	354,50	52,84	273,60	22,41	332,50	50,86
2	331,00	79,61	260,51	32,31	322,33	47,20
3	403,50	76,30	397,17	83,77	310,83	62,28
4	591,17	141,44	524,32	64,07	315,17	52,24
5	499,33	122,10	417,29	73,19	341,50	39,96
6	475,80	62,32	384,65	89,66	339,67	36,34

VVS	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
1	9,00	1,76	12,57	1,62	9,50	2,51
2	15,67	5,07	23,80	6,54	9,67	3,33
3	20,33	2,19	22,50	4,49	9,67	3,20
4	7,83	1,97	8,43	2,20	9,33	2,34
5	12,17	5,36	11,00	3,33	9,50	0,55
6	12,80	2,60	14,14	4,36	10,17	1,33

View Letter

[Close](#)

Date: May 21 2009 3:17:40:300PM
To: "Jose Otavio C Auler Junior" auler@hcnet.usp.br
From: "The Journal of Trauma" jtrauma@uthscsa.edu
Subject: Manuscript # JOT-2009-14884R2

Ref.: Ms. No. JOT-2009-14884R2

A comparison between pulse pressure variation and right end diastolic volume index as guides to resuscitation in a model of hemorrhagic shock in pigs
The Journal of Trauma, Injury, Infection and Critical Care

Dear Professor Auler Junior,

Your manuscript has now been reviewed by the editorial consultants of the JOURNAL OF TRAUMA, and we are pleased to inform you that it has been accepted for publication.

You must sign and return a Copyright Assignment form and Financial Disclosure form in order to have your manuscript published in the JOURNAL OF TRAUMA. Your manuscript will not be published without submitting these forms to our editorial office. You can access these forms at www.editorialmanager.com/jt, then click on the buttons for the Copyright Transfer (PDF) and Financial Disclosure (.doc) forms. Please download, complete, and fax to 210-342-2966 or email these forms to jtrauma@uthscsa.edu. Please have all authors sign both forms and return them to our office at your earliest convenience.

You will receive page proofs approximately one month prior to publication. To expedite publication it is essential that you review those proofs within 48 hours and return them to LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, our publisher, via email, fax, or courier.

Sincerely,

Dr. Basil A. Pruitt, Jr.
Editor
The Journal of Trauma, Injury, Infection and Critical Care

[Close](#)

Editorial Manager(tm) for The Journal of Trauma, Injury, Infection and Critical Care
Manuscript Draft

Manuscript Number: JOT-2009-14884R2

Title: A comparison between pulse pressure variation and right end diastolic volume index as guides to resuscitation in a model of hemorrhagic shock in pigs

Article Type: Original Article

Section/Category:

Keywords: pulse pressure variation; hemorrhagic shock; resuscitation; pigs.

Corresponding Author: Professor Jose Otavio C Auler Junior, MD, PhD

Corresponding Author's Institution: University of São Paulo Medical School

First Author: Marcos A Oliveira, MD

Order of Authors: Marcos A Oliveira, MD; Denise A Otsuki, DVM, PhD; Jessica Noel-Morgan, DVM; Victor F Leite; Denise T Fantoni, DVM, PhD; Jose Otavio C Auler Junior, MD, PhD

Manuscript Region of Origin: BRAZIL

RE: JOT-2009-14884R1 “ A Comparison between pulse pressure variation and right end diastolic volume index as guides to resuscitation in a model of hemorrhagic shock in pigs.”

Dear Dr. Pruitt,

Thank you so much for the review and considerations in our paper. We modified the paragraph as requested by Reviewer 1. These changes are highlighted in blue.

We hope to have reached the reviewers' expectations. Please feel free to contact us for any further considerations.

Sincerely,
Jose Otavio C Auler Jr, MD, PhD

Response to the reviewer 1:

We thank you for your comments. The appointed paragraph was changed to:

“Considering the ultimate goal in resuscitation as the normalization of SvO₂ and DO₂, it should be pointed out that both groups were capable of achieving these endpoints, with the only difference being the amount of fluids administered and time to achieve them.”

ABSTRACT:

Introduction: Different hemodynamic parameters, including static indicators of cardiac preload as right ventricular end-diastolic volume index (RVEDVI) and dynamic parameters as pulse pressure variation (PPV) have been used in the decision-making process regarding volume expansion in critically ill patients. The objective of this study was to compare fluid resuscitation guided by either PPV or RVEDVI after experimentally-induced hemorrhagic shock.

Methods: 26 anesthetized and mechanically ventilated pigs were allocated into control (Group-I), PPV (Group-II) and RVEDVI (Group-III). Hemorrhagic shock was induced by blood withdrawal to target mean arterial pressure of 40mmHg, maintained for 60 minutes. Parameters were measured at baseline, time of shock, sixty minutes after shock, immediately after resuscitation with hydroxyethyl starch 6% (130/0.4), one hour and two hours thereafter. The endpoint of fluid resuscitation was determined as the baseline values of PPV and RVEDVI. Statistical analysis of data was based on ANOVA for repeated measures followed by the Bonferroni test ($P<0.05$).

Results: Volume and time to resuscitation were higher in Group-III than in Group-II (Group-III = $1305\pm331\text{ml}$ and Group-II = $965\pm245\text{ml}$; $p<0.05$ and Group-III = $24.8\pm4.7\text{min}$ and Group-II = $8.8\pm1.3\text{ min}$, $p<0.05$, respectively). All static and dynamic parameters and biomarkers of tissue oxygenation were affected by hemorrhagic shock and nearly all parameters were restored after resuscitation in both groups.

Conclusion: In the proposed model of hemorrhagic shock, resuscitation to the established endpoints was achieved within a smaller amount of time and with less volume when guided by PPV than when guided by pulmonary artery catheter-derived RVEDVI.

Key words: pulse pressure variation, hemorrhagic shock, resuscitation, pigs

A comparison between pulse pressure variation and right end diastolic volume index as guides to resuscitation in a model of hemorrhagic shock in pigs

Marcos Antonio de Oliveira ¹, MD, maoliv.11@gmail.com

Denise Aya Otsuki ¹, DVM, PhD; lim08@usp.br

Jessica Noel-Morgan¹, DVM; morgan@usp.br

Victor Figueiredo Leite¹; victorleite@gmail.com

Denise Tabacchi Fantoni ², DVM, PhD; dfantoni@usp.br

Jose Otavio Costa Auler Junior ³, MD, PhD; auler@hcnet.usp.br

1 LIM08-Anesthesia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Laboratory of Medical Investigation LIM/08

2 Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, Department of Surgery

3 Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Department of Anesthesia and Surgical Intensive Care

Correspondence to: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior

Heart Institute (Incor) – Hospital das Clinicas – Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44, CEP 05403-000 São Paulo, Brazil. E-mail: auler@hcnet.usp.br or auler@incor.usp.br Tel/Fax: 155 11 3069 5232 email:

This work was supported by grants from FAPESP (05/59470-0) and FMUSP/LIM-08 (Laboratory of Medical Investigation).

Presented in part at the 28th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, 2008

Running head: Pulse pressure variation and hemorrhagic shock

Introduction

Recent guidelines for the hemodynamic management of critically ill patients have emphasized the importance of adequate volume resuscitation in predicting favorable outcomes (1-4). However, only 40-72% of the intensive care unit patients with hemodynamic instability are capable of responding to fluid load with a significant increase in stroke volume or cardiac output (1,5-7). This finding emphasizes the need for predictive indicators that distinguish the patients that will benefit from volume load from those in whom volume will be ineffective or even deleterious. Although cardiac filling pressures as central venous pressure (CVP) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) have been employed in clinical practice to this end, they may be misleading in the assessment of fluid responsiveness (8).

A number of techniques has been developed for the estimation of preload and of hypovolemia, which include the measurement of ventricular end-diastolic areas and volumes by transesophageal echocardiography (TEE), and of cardiac output and end diastolic volume by volumetric pulmonary arterial catheter (9,10). Such techniques are not only expensive but are also fairly invasive and require an appreciable amount of expertise, particularly in the case of TEE.

Despite the traditional use of static parameters to guide volume replacement, several studies point the superiority of dynamic indices in the determination of fluid responsiveness (1,11). Currently, real-time hemodynamic monitoring devices automatically calculate PPV in mechanically ventilated patients, thereby enabling prompt clinical assessment of responsiveness to fluid therapy (4,6).

Recent studies in surgical patients have demonstrated that liberal fluid administration results in worse outcomes, associated with greater ICU length-of-stay, prolonged mechanical ventilation and higher infection rates (12-14). Comparatively, higher

survival rates were obtained in critically ill, anesthetized patients in whom fluid replacement was objectively guided with PPV online monitoring (4).

The key clinical questions to be answered in critically ill patients are whether fluid should be administered and, if so, how much or to which point; which parameter would best indicate the position of the individual patient in the Frank-Starling curve.

This experimental study was designed to evaluate the use of online, automatic PPV to guide fluid resuscitation in pigs submitted to hemorrhagic shock. Time to resuscitation and amount of fluids necessary to restore initial values of PPV and RVEDV after shock were measured and compared. Biomarkers were evaluated to determine whether the different strategies bore different results in correcting effects of severe hypoperfusion.

Methods

Experimental preparation

This study protocol was approved by the ethics and animal investigation committees at our institution. The experiments were performed in 26 Landrace and Large White crossbreed pigs weighing 32.0 (± 3.4) kg, fasted over 12 hours with free access to water. Before the experiment, animals were sedated with an intramuscular injection of ketamine (5 mg.kg⁻¹) and midazolam (0.25 mg.kg⁻¹). Anesthesia was induced with i.v. propofol (5 mg.kg⁻¹). After endotracheal intubation, anesthesia was maintained with isoflurane (1.5 vol%) and pancuronium bromide (5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) to assure muscular paralysis. A neuromuscular activity monitor (TOF Watch-SX; Organon Teknika, Oss, the Netherlands) was used at the anterior tibial muscle to ascertain complete muscle paralysis, particularly the absence of inspiratory effort. Volume controlled mechanical ventilation of the lungs was performed with inspired oxygen fraction of 40%, tidal volume of 8 ml.kg⁻¹, 5cmH₂O of positive end-expiratory pressure and respiratory rate

to maintain PaCO₂ of 30-35 mm Hg (Primus, Dräger, Lübeck, Germany). Temperature was maintained at approximately 38°C with the use of a warming blanket (Medi-therm II, Gaymar Industries, Orchard Park, NY, USA).

Monitoring and instrumentation

Hemodynamics: Heart rate and ECG were obtained directly from a multiparameter monitor (IntelliVue MP40, Phillips, Boehringer, Germany). A volumetric pulmonary thermodilution and continuous SvO₂ artery catheter (model 744H-7.5F; Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA) was inserted in the right jugular vein into the pulmonary artery trunk, guided by classic waveforms. Cardiac output and SvO₂ were continuously obtained through a cardiac monitor (Vigilance; Baxter Healthcare Corporation). Body surface area was calculated according to the formula ($k \times BW^{2/3}$, where $k=0.09$) (15) and applied to the calculations, thereby allowing for the determination of cardiac index (CI), systemic vascular resistance index (SVRI), pulmonary vascular resistance index (PVRI), stroke volume index (SVI), left ventricular stroke work index (LVSWI), right ventricular stroke work index (RVSWI) and right ventricular end-diastolic volume index (RVEDVI) with the aid of the Vigilance monitor. Numerical values displayed in the multiparameter monitor were obtained at the determined times of the protocol. For the determination of RVEDVI, analogical-digital signals correspondent to the ECG were transmitted from the multiparameter monitor to the Vigilance device. The midpoint between the anterior and posterior chest walls was taken as the zero reference point for pressure measurements and all intravascular catheters were zeroed to the atmosphere.

Pulse pressure variation: All animals were instrumented with a femoral arterial line and a capnograph connected to the respiratory circuit. Pulse pressure variation was displayed by means of a multiparameter bedside monitor (DX 2020, Dixtal, Sao Paulo,

SP, Brazil) assembled to continuously and simultaneously record and integrate arterial pressure curves and the capnographic signal (Capnostat Mainstream CO₂ sensor, Respironics, Murrysville, PA). A specific software was uploaded into the monitor allowing for the recognition of respiratory cycles (from the analysis of the capnographic signal) and for the automated calculation of PPV over each respiratory cycle. Briefly, systolic and diastolic arterial blood pressures were measured on a beat-to-beat basis and pulse pressure was calculated as the difference between systolic and diastolic pressures. Maximum (PPmax) and minimum (PPmin) values of pulse pressure were calculated for each mechanical and PPV was calculated as previously described (6):

$$\text{PPV (\%)} = 100 \times (\text{PPmax} - \text{PPmin}) / [(\text{PPmax} + \text{PPmin})/2]$$

Transesophageal echocardiography: Transesophageal echocardiography (TEE) measurements at established points were performed with a 7.5/5.0 MHz transducer (Omniplane II T6210, Agilent Technologies, Andover, MA, USA) advanced approximately 35 cm into the esophagus. Echocardiographic measurements were made on the long axis 2-chamber views, allowing for repetitive frame-by-frame analyses. Left ventricular systolic and diastolic volumes, stroke volume and ejection fraction were computed using the modified Simpson's rule (16).

Extravascular lung water: Extravascular lung water index (EVLWI) was measured by transpulmonary thermodilution. A 5-F thermistor-tipped catheter (Pulsiocath PV2015L20A; Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) was placed in the opposing limb to PPV and connected to the IntelliVue monitor to measure the EVLW index and intrathoracic blood volume (ITBV) by means of specific software. Percutaneous continuous cardiac output was measured by the single indicator transpulmonary thermodilution technique. Measurements were obtained by injections of

10mL of 5°C 5% dextrose solution, via the distal port of the central venous catheter placed in the internal jugular vein with subsequent detection by the thermistor embedded in the wall of the femoral artery catheter. The mean of three consecutive CO measurements was used. Extravascular lung water was estimated as intrathoracic thermal volume minus the estimated ITBV. Data provided also corresponded to the average of three measurements. Continuous cardiac output was obtained by single cold indicator thermodilution, through calculation of mean transit time and exponential downslope of the thermodilution curve (17).

Gastric tonometry: Gastric intramucosal pH (pHi) was measured using air-automated tonometry. A tonometer tube with a silicone rubber balloon (catheter TRIP NGS, Tonometrics, Worcester, MA, USA) was positioned surgically in the jejunum. The tonometer and the airway sampling line were connected to an automated gas analyzer (Tonocap, Datex, Helsinki, Finland). Arterial blood samples were taken simultaneously with the measurement of gastric carbon dioxide (PrCO₂) to calculate the regional-to-arterial PCO₂ difference [P(r-a)CO₂]. Gastric intramucosal pH was calculated by the Tonocap method and the formula $pHi = pHa - \log(PrCO_2 / PaCO_2)$ as previously described (18).

Hemorrhagic shock protocol, randomization to resuscitation, and blood withdrawal for analyses: Two large-bore venous catheters were inserted into the right carotid artery and right femoral vein for blood drainage and fluid infusion. At each time-point, arterial and mixed venous samples were taken simultaneously to measure arterial partial oxygen pressure and saturation, pH, base excess (BE), bicarbonate concentration (HCO₃⁻), hematocrit (Ht), hemoglobin concentration (Hb) and blood lactate by means of a lab station work (ABL 555, Radiometer, Copenhagen, Denmark). The mixed venous

samples were used to determine venous partial oxygen pressure (PvO_2) and venous oxygen saturation (SvO_2) to calibrate the volumetric PAC. Systemic oxygen delivery indexes (DO_2I), were calculated using standard formulae. Veno-arterial carbon dioxide tension difference (CO_2 gap), serum lactate, pH, BE and SvO_2 were used to detect global anaerobic metabolism.

After instrumentation, animals were randomized to Group I (control without hemorrhage/resuscitation, $n=6$), Group II (PPV guided resuscitation, $n=10$) or Group III (RVEDVI guided resuscitation, $n=10$).

Hemorrhagic shock was induced by removing blood to a target mean arterial pressure of 40mmHg, which was maintained for 60 minutes with blood withdrawal or reinfusion as necessary (Figure 1). Hydroxyethyl starch (HES) 6% 130/0.4 (Voluven®, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) was employed as resuscitation fluid at the rate of 80ml/kg/h. The necessary fluid volume to reestablish PPV or RVEDVI to baseline values was measured. Hemodynamic parameters, TEE, gastric tonometry and blood-gas analysis were checked at the following points: baseline (BL), attainment of $MAP=40mmHg$ (Shock0), sixty minutes after Shock0 (Shock60), immediately after the restoration of baseline values (R0), one hour after R0 (R60), and two hours after restoration (R120). Maintenance solution, hydroxyethyl starch 6% 130/0.4, was given between R0 and R60, at aliquots of 100ml, to maintain baseline PPV or RVEDVI values. After R60, no maintenance fluid was given. At the end of each experiment, animals were killed with high concentrations of isoflurane (5%) and potassium chloride.

Statistical analysis

Body weight, urinary output, amount of blood removed, and replacement fluid volume were analyzed among groups using one-way analysis of variance (ANOVA). Hemodynamic and other parametric data were analyzed within groups and among

groups by using two-way ANOVA (InStat 3.01, GraphPad, San Diego, USA). When appropriate, *post hoc* analysis was performed with Tukey test. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results:

Results are presented as mean and SD of mean (table 1, table 2 and figure 2). Control animals of Group I suffered no significant change in hemodynamic or metabolic parameters over time.

Effects of hemorrhage and shock state:

The proposed model of hemorrhagic shock induced a significant decrease in static parameters, namely CVP, PCWP, PAP, and CI, which were more markedly altered during the period from Shock0 to Shock60, during the sustained shock state (Table 1). As expected, SVRI increased during this period, as did HR. Volumetric PAC-derived RVEDVI (Figure 2) and TEE-derived LVEDV (Table 1) also presented significant and progressive decline. In groups submitted to hemorrhagic shock, PPV increased significantly when MAP reached 40mmHg, when compared with baseline and with animals in Group I. In Shock0 and Shock60 a marked decrease in pHi from gastric tonometry and in DO_2I were observed, accompanied by significant decreases in SvO_2 , arterial pH, HCO_3^- and BE. Significant increase in CO_2 gap and lactate levels were also verified in Shock0 and Shock60 (Table 2).

Fluid resuscitation:

In Group II, initial resuscitation was accomplished in 8.8 ± 1.3 min ($p < 0.01$) and required 438 ± 67 ml ($p < 0.05$) of HES (Table 3). Time and volume were significantly smaller when compared with those of Group III, in which baseline values were achieved

within 24.8 ± 4.7 min, with 1088 ± 155 ml of fluid. Though all animals in Group III arrived at the desired PPV before reaching the RVEDVI goal, treatment was sustained until the proposed endpoint was achieved. Likewise, animals in Group II arrived at their endpoint long before the RVEDVI goal was achieved, and fluid therapy was therefore ceased. Such occurrence resulted from the different endpoints chosen and reflected upon data at R0, where animals in Group II presented a significantly lower RVEDVI when compared with animals in Group III (figure 2). This statistical difference was not observed at R60 and R120. The total amount of fluid necessary for both resuscitation and maintenance of the initial values of PPV and RVEDVI, from Shock60 to R60, were of 965 ± 245 ml in Group II and 1305 ± 363 ml in Group III ($p < 0.05$).

All static hemodynamic parameters returned to baseline 60 minutes after resuscitation without any significant difference among the 3 groups (table 1). After resuscitation of Groups II and III (R0 and R60), SVRI and PVRI decreased and CI increased when compared with each groups' baseline and with animals of Group I. No statistical difference was found between Groups II and III. Heart rate decreased similarly in both groups, but not to baseline levels.

Extravascular lung water did not present any variation among groups or moments. In Groups II and III a decrease in ITBV occurred at Shock0 and Shock60. Baseline values were restored at R0 and R60. Moreover, arterial pH and HCO_3^- were lowest at Shock60 and were restored to baseline values at R120. At Shock0, pHi presented a significant decrease in value and increased at R60, where only Group III presented a statistically significant difference in relationship to Group I. At R120 this value was normalized. Lactate levels increased significantly in Groups II and III at Shock0 and Shock60 and remained high until R60. At R120, Group II presented no difference in relationship to Group I, while in Group III the difference remained significant.

End diastolic volume as measured by TEE decreased progressively with shock. Group III reached baseline values and equivalent values of Group I before Group II.

Discussion

In the proposed model of hemorrhagic shock, resuscitation to baseline levels was achieved within a smaller amount of time and with less volume when guided by PPV than when guided by PAC-derived RVEDVI.

In critical care patients, a number of strategies and monitoring modalities have been employed which have resulted in improved patient outcomes (19). Right ventricular end-diastolic volume index is a static parameter traditionally employed to guide fluid replacement during high risk surgeries. Pulse pressure variation is a dynamic parameter demonstrated to be a sensitive predictor of fluid responsiveness. Although it has been evaluated against a number of static parameters such as CVP and PCWP, few studies have sought to compare PPV to RVEDVI in critical care medicine (1). Hence, this experimental study was designed to compare fluid resuscitation in hemorrhagic shock as guided by these two parameters and, to this end, selected biomarkers were measured in addition to standard hemodynamic parameters, allowing for further analysis of persistent hypoperfusion and for the ultimate assessment of whether one replacement strategy was superior to the other.

There were remarkable differences in time and fluid volume to achieve the proposed endpoints. As previously stated, PPV-guided resuscitation was achieved in approximately one-third the time and less than half the volume when compared with RVEDVI, though the total amount of fluids administered until the end of resuscitation did not differ as much.

It is true that all treated animals achieved the desired PPV value before reaching the RVEDVI goal. This surely contributed to the reduction in time to the resuscitation of animals in Group II, but since there was no significant difference in the total volume between groups, it seems that PPV pointed towards better hemodynamic optimization, which also reflected upon other parameters to be discussed further.

The concept of goal directed hemodynamic therapy (GDHT) in high risk surgical patients has been investigated for over 20 years (20) and the importance of time to achieve resuscitation in different instances of hypoperfusion has been pointed out to be of paramount importance to decrease mortality (2, 21). Time to resuscitation is of the utmost importance in order to minimize or even prevent organ failure (22) however fluid volume should be correctly determined in order to avoid potentially harmful insufficiency or excess (23). In fact, the decision of how much fluid to give has historically been more debatable than choosing which kind of fluid to use. Several studies verify better outcomes with an approach based on administering fluids to obtain maximal left ventricular stroke volume while avoiding an overload of cardiac performance with excess fluids (24, 25).

Fluid responsiveness is related to the Frank-Starling curve, which relates cardiac preload to stroke volume. Conceptually, on the initial, steep limb of the curve, stroke volume is highly dependent on preload, so if the heart is working on this portion of the curve, preload will increase in response to fluids, resulting in significant increase in stroke volume and cardiac output (3,5). Conversely, if the heart is working on the terminal, flat portion of the curve, it will be unable to respond to a fluid challenge with increase in stroke volume (3,5).

The distinct performances of static and dynamic parameters in predicting the response to fluid challenge with an increase in cardiac output is therefore related to each individual method's ability to position the patient within the Frank-Starling curve.

While PPV currently proposes to dynamically place the patient within this curve by using an automated monitor, with updates provided at every mechanical breath (4,6), PAC-derived RVEDVI has a delay in CO display, even in the stat mode, which may be deferred up to 7 minutes because of the algorithm built into the system (26). This delay may be seen as a limitation of this technique and is likely responsible for the greater fluid load in the group guided by RVEDVI as well as for the difference in PPV values obtained at achievement of endpoints (R0).

Another crucial difference between these parameters involves each method's sensitivity and specificity. In a review of 12 studies, Michard and Teboul analyzed predictive parameters for fluid responsiveness concluding that dynamic parameters were more precise in the determination of responders and non-responders (1). In sedated patients under mechanical ventilation, PPV was significantly greater in responders than in non-responders and a threshold value of $>13\%$ discriminated between both groups, with a positive predictive value 94% and a negative predictive value of 96%. The study also indicated that the higher the PPV at baseline, the greater the enhancement in cardiac output after fluid infusion.

Additional studies have also pointed out the superiority of other dynamic parameters in the prediction of responsiveness to volume. Hofer and colleagues (27) re-assessed the value of stroke volume variation (SVV) as such and compared it with PPV and other standard preload variables in 40 patients, before elective off-pump coronary artery bypass grafting. They concluded that, in contrast to standard preload indexes including global end-diastolic volume index (GEDVI), CVP, PCWP and left ventricular end-diastolic area index (LVEDAI) assessed by transesophageal echocardiography, SVV and PPV were comparable and showed good performance in the prediction of fluid responsiveness.

While PPV has been extensively employed for fluid therapy in septic patients, few studies have effectively researched its use in conditions of hemorrhage alone. One experimental study (28) with dogs submitted to controlled hemorrhagic shock followed by total blood re-transfusion, sought to compare PPV with other dynamic and static preload indices. The authors concluded that PPV could detect early changes in stroke volume and was superior to the commonly used hemodynamic parameters in the detection of hypovolemia. Similarly, our study indicated that initial resuscitation with fluids could be effectively guided with PPV, within a shorter amount of time when compared with a more traditional static parameter, RVEDVI. Furthermore, a second remarkable finding in our study comprises the amount of fluid necessary for the reestablishment of the parameters chosen as end-points. While PPV was restored within a mean time of 8 minutes and 438 ± 67 ml of HES, RVEDVI required 24 minutes and 1088 ± 155 ml of HES to return to baseline. The question that remains is whether this difference in time and initial fluid volume to achieve endpoints bears relevant physiological differences to the patient.

Another cardiac preload variable studied, TEE-obtained EDV, decreased similarly in Groups II and III during shock and was restored partially after resuscitation in both groups, without significant difference. Meanwhile, PiCCO-derived EVLW did not vary at all along the study. On the other hand, ITBV varied in the same way as TEE-obtained EDV. Transpulmonary-derived hemodynamic variables were proved to be useful guides for cardiac preload optimization (29).

Although SvO_2 and DO_2 behaved in a similar manner in treatment groups, there were a number of outcomes in our study that pointed the superiority of PPV over RVEDVI as endpoint to resuscitation. Arterial pH and HCO_3^- remained significantly lower in Group III when compared with Group II after resuscitation. Also, CVP monitoring advocated for PPV given the greater hemodynamic stability both during resuscitation and after its

cessation. On the whole, animals of Group II remained more stable from R0 to R120, and their values resembled those of the control group more closely from R0 to R60. In contrast, animals of Group III presented a certain degree of fluctuation in CVP values, since at R0 the mean value was reasonably higher than in the other groups, and at R60 it was fairly lower. After fluid therapy was discontinued, CVP values dropped considerably in animals of this group, by nearly 2 mmHg, to a mean value less than half that of R0 and 1.5 points below that of Group II at the same time point. Though this did not reflect statistical significance, such a difference could still be considered clinically important (30).

Though there were no significant differences between treatment groups with respect to values of SvO₂ and DO₂, the PPV group reached these values with approximately 40% less fluids and within a shorter period of time. [Considering the ultimate goal in resuscitation as the normalization of SvO₂ and DO₂, it should be pointed out that both groups were capable of achieving these endpoints, with the only difference being the amount of fluids administered and time to achieve them.](#)

Automatically displayed PPV in commercial monitors has potential clinical application for fluid management optimization in the operating room, emergency room and ICU (31). Still, though dynamic indices have consistently shown to be more accurate than static indicators in predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated patients (32-35), PPV bears some limitations. Aside from the need for an intra-arterial catheter, the patient needs to be mechanically ventilated and deeply sedated. Values of tidal volume and ventilation modalities may also influence PPV (36).

In conclusion, we demonstrated the importance of PPV as a parameter to guide fluid resuscitation within a smaller amount of time and with lower amount of fluids in an experimental model of acute hemorrhagic shock. Naturally, the findings of this study should not be extrapolated directly for human use. In order for PPV to become an

effective clinical endpoint for human patients, further studies are needed to verify its reliability and, more importantly, to determine whether decisions based on this variable ultimately influence clinical outcome.

Competing interests:

The author(s) declare that they have no competing interests.

Acknowledgements:

The authors are indebt to Julia Fukushima for statistical analyses review.

References

- 1 Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121:2000-2008.
- 2 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
- 3 Monet X, Teboul JL. Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:549-553.
- 4 Auler Jr JOC, Galas F, Hajjar L, Santos L, Carvalho T, Michard F. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2008; 106:1201-1206.
- 5 Hadian H, Pinsky MR. Functional hemodynamic monitoring. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:318-323.

- 6 Auler Jr JOC, Galas F, Hajjar L, et al. Online monitoring of Pulse Pressure Variation to Guide Fluid Therapy After Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 2008; 106:1201-1206.

- 7 Westphal GA, Silva E, Caldeira Filho M, et al. Variation in amplitude of central venous pressure curve induced by respiration is a useful tool to reveal fluid responsiveness in postcardiac surgery patients. *Shock* 2006; 26:140-145.

- 8 Osman D, Ridet C, Ray P, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit care med* 2007; 35:64-68.

- 9 Buhre W, Buhre K, Kazmaier S, et al. Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18:662-667.

- 10 Durham R, Neunaber K, Vogler G, et al. Right ventricular end-diastolic volume as a measure of preload. *J Trauma* 1995; 39:218-224.

- 11 Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005; 103:419-428.

12. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003; 238:641-648.

13. MacKay G, Fearon K, McConnachie A, et al. Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2006; 93:1469-1474.
14. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103:25-32.
- 15 Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. Normal cardiac output and its variation. In Guyton AC, Jones CE, Coleman TG, Eds. *Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1973:3-29.
- 16 Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 1979; 60:760-766.
- 17 Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med* 2003; 31:1399-1404.
- 18 Otsuki DA, Fantoni DT, Margarido CB, et al. Hydroxyethyl starch is superior to lactated Ringer as a replacement fluid in a pig model of acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 2007; 98:29-37.
- 19 Boyd O. Optimization of the surgical patient - the role of goal directed therapy. *Recent Advances in Surgery* 2005; 28:33-45.

- 20 Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176-86.
- 21 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34:17-60.
- 22 Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333-1337.
- 23 Cotton BA, Guy JS, Morris Jr JA, et al. The cellular, metabolic and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock* 2006; 26:115-121.
- 24 Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; 89:622-632.
- 25 Grocott MPW, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in Adults. *Anesth Analg* 2005; 100:1093-106.
- 26 Lazor MA, Pierce ET, Stanley GD, et al. Evaluation of the Accuracy and Response Time of STAT-Mode Continuous Cardiac Output. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1997; 11:432-436.
- 27 Hofer CK, Muller SM, Furrer L, et al. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 2007; 128:848-854.

- 28 Westphal G, Garrido APG, Almeida DP, et al. Pulse pressure respiratory variation as an early marker of cardiac output fall in experimental hemorrhagic shock. *Artificial Organs* 2007; 31:284-289.
- 29 Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, et al. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 1999; 14:78-83, 1999.
- 30 Magder S. How to use central venous pressure measurements. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:264-270.
- 31 Cannesson M, Sliker J, Desebbe O, et al. The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg* 2008; 106:1195-1200.
32. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:134-138.
33. Feissel M, Michard F, Faller JP, et al. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004; 30:1834-1837.
- 34 Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:1734-1739.

35. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, et al. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:658-65.

36 Fonseca EB, Otsuki DA, Fantoni DT, et al. Comparative study of pressure- and volume-controlled ventilation on pulse pressure variation in a model of hypovolaemia in rabbits. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:388-394.

Figure caption:

Figure 1. Study design. BL = baseline, Shock0 = the time that the target pressure value was firstly achieved, Shock60 = sixty minutes after Shock0, R0 = immediately after the restoration of baseline values, R60 = one hour after restoration, R120 = two hours after restoration.

Figure 2. PPV and REDVI during hemorrhage and fluid resuscitation. White = Group I (Control), black = Group II (PPV), gray = Group III (RVEDVI). Shock0 = the time that the target pressure (40 mmHg) value was firstly achieved, Shock60 = sixty minutes after Shock0, R0 = immediately after the restoration of baseline values, R60 = one hour after restoration, R120 = two hours after restoration. * $p < 0.05$ from baseline; † $p < 0.05$ from Control group.

Table 1. Hemodynamic parameters.

Parameters	Group	Baseline	Shock0	Shock60	R0	R60	R120
HR (bpm)	I	115(13)	117(14)	122(16)	126(21)	121(16)	127(17)
	II	118(23)	175(37) *†	214(20) *†	177(24) *†	158(21) *†	156(36) *
	III	120(24)	193(51) *†‡	221(29) *†	185(24) *†	175(22) *†	167(31) *†
MAP (mmHg)	I	82(11)	84(16)	84(19)	87(17)	90(17)	90(14)
	II	86(12)	45(1) *†	45(1) *†	84(11)	74(11) *†	65(10) *†
	III	81(14)	45(1) *†	43(3) *†	90(8) *	81(10) †‡	68(13) *†
CVP (mmHg)	I	6.0(1.8)	5.5(1.9)	6.7(1.4)	6.3(1.0)	6.2(1.0)	6.2(1.33)
	II	5.3(2.7)	2.2(2.4) *†	2.5(2.0) *†	6.8(3.2) *	6.0(2.3)	4.9(2.2)
	III	5.9(2.7)	1.7(1.6) *†	2.4(2.0) *†	7.5(2.6) *	5.3(2.4)	3.4(1.9) *†‡
PCWP (mmHg)	I	9.5(1.4)	10.7(2.8)	10.0(1.8)	10.0(2.0)	9.5(1.6)	8.8(1.7)
	II	9.0(1.6)	5.2(1.8) *†	5.9(2.4) *†	10.9(3.1) *	8.9(2.6)	6.2(2.5) *†
	III	8.0(2.0)	4.5(1.8) *†	6.5(2.8) *†	10.8(2.9) *	9.0(3.4)	6.7(3.1) †
PAP (mmHg)	I	20.0(1.6)	21.5(3.2)	21.7(2.1)	21.5(3.2)	22.7(4.2)	23.7(5.7)
	II	17.7(2.1)	11.7(4.1) *†	16.3(4.0) †	27.5(9.2) *†	19.1(2.7) †	15.8(2.5) †
	III	17.3(2.9)	11.9(2.6) *†	18.0(5.4) †	29.3(5.8) *†	20.5(4.8)	17.0(6.0) †
CI (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	I	5.6(0.8)	5.8(0.8)	5.5(0.8)	5.4(0.8)	5.7(0.5)	5.8(0.7)
	II	5.1(0.7)	2.9(0.6) *†	2.3(0.6) *†	8.1(2.0) *†	7.1(1.3) *	5.2(1.3)
	III	4.7(1.2)	2.8(0.8) *†	2.4(0.5) *†	8.7(3.2) *†	7.6(1.4) *	5.4(1.5)
SVRI (dynes.sec.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	I	1208(281)	1111(288)	1130(265)	1205(358)	1181(290)	1173(269)
	II	1216(209)	1162(190)	1373(215) *†	746(194) *†	776(102) *†	940(156) *†
	III	1238(333)	1259(429)	1338(279) †	742(311) *†	790(138) *†	979(259) *†
EF (TEE) (%)	I	63(5)	64(6)	65(7)	65(6)	64(6)	63 (7)
	II	68(7) †	60(7) *	63(6) *	71(7) †	74(7) *†	70(4) †
	III	67(4)	62(10) *	65(10)	76(5) *†	70(2) †	67(7)
EDV (TEE) (mL)	I	30(11)	31(11)	33(93)	34(9)	35(7)	32 (7)
	II	32(9)	12(7) *†	8 (4) *†	26(8) *†	27 (4) †	25(8) *†
	III	33(7)	10 (5) *†	7 (3) *†	29 (8)	29(9) †	24(9) *†
EVLW (mL.Kg ⁻¹)	I	9.9(1.5)	9.9(1.6)	10.0(1.3)	10.3(1.7)	11.3(1.5)	11.4(1.7)
	II	9.7(0.7)	8.9(0.8)	8.5(0.6)	9.2(0.8)	9.5(0.7)	9.7(0.5)
	III	10,2(2.3)	9.9(1.3)	9.7(1.3)	9.5(1.4)	10.4(2.6)	9.5(1.6)
ITBV (mL.m ⁻²)	I	801(74)	794(74)	757(81)	748(53)	781(69)	784(97)
	II	830(45)	487(73) *†	379(27) *†	775(50)	731(58)	655(79)
	III	811(84)	425(103) *†	370(58) *†	862(126)	750(143)	627(124) *†

*: p<0.05 from Baseline; †:p<0.05 from Group I; ‡: p<0.05 from Group II.

HR=heart rate; MAP=mean arterial pressure; CVP=central venous pressure; PCWP=pulmonary artery wedge pressure; PAP=mean pulmonary artery pressure; CI=cardiac index; SVRI=systemic vascular resistance index; EF (TEE)=left ventricular ejection fraction; EDV (TEE)=left ventricular end diastolic volume; EVLW=extravascular lung water; ITBV=intrathoracic blood volume.

Table 2

Table 2. Metabolic parameters.

Parameters	Group	Baseline	Shock0	Shock60	R0	R60	R120
Ht (%)	I	27(2)	27(3)	29(2)	29 (2)	29 (2) *	30(2) *
	II	26(3)	26(2)	26(3) †	16 (3) *†	14 (3) *†	18(4) *†
	III	27(2)	28(2) ‡	28(3)	16 (3) *†	16(3) *†	18(4) *†
Hb (g.dL ⁻¹)	I	8.8(0.7)	9.2(0.9)	9.6(0.8)	9.6(0.7)	9.8(0.8) *	9.8(0.8) *
	II	8.4(1.0)	8.4(0.5)	8.6(1.2) †	5.4(1.2) *†	4.9(0.9) *†	5.9(1.4) *†
	III	8.9(0.6)	9.1(0.6) ‡	9.1(1.0)	5.3(1.0) *†	5.1(1.1) *†	5.8(1.2) *†
pHa	I	7.42(0.03)	7.43(0.02)	7.44(0.02)	7.44(0.02)	7.45(0.03)	7.44(0.02)
	II	7.43(0.04)	7.40(0.05)	7.23(0.08) *†	7.21(0.11) *†	7.35(0.08) *†	7.39(0.08) †
	III	7.42(0.04)	7.41(0.04)	7.19(0.14) *†‡	7.14(0.10) *†‡	7.30(0.08) *†‡	7.39(0.07) †
SaO ₂ (%)	I	98.6(0.1)	99.0(0.6)	98.4(0.9)	98.3(1.2)	98.7(0.5)	98.7(0.5)
	II	98.7(0.6)	98.3(0.9)	98.1(0.9)	95.4(3.7) *†	98.4(0.6)	98.4(0.8)
	III	98.8(0.5)	98.4(1.0)	97.8(1.0) *	96.0(1.9) *†	97.4(1.9) *†‡	98.2(0.8)
BE (mmol.L ⁻¹)	I	2.6(1.7)	2.0(1.8)	3.6(1.7)	3.6(2.4)	5.0(3.1)	5.4(3.0)
	II	3.0(2.2)	2.1(2.6)	-6.2(4.2) *†	-7.6(4.6) *†	-0.5(3.7) *†	2.5(3.0)
	III	2.9(2.9)	2.6(2.8)	-7.5(6.4) *†	-7.0(7.9) *†	-2.4(4.2) *†	1.5(3.5) †
HCO ₃ ⁻ (mmol.L ⁻¹)	I	26.8(1.9)	25.6(2.1)	27.2(2.0)	27.2(2.9)	28.8(3.4)	29.2(3.4) *
	II	27.0(2.0)	25.2(2.1)	20.3(4.0) *†	20.9(3.0) *†	24.3(2.478) *†	27.0(1.8) †
	III	27.1(2.8)	26.5(2.7)	17.9(6.1) *†‡	18.4(4.2) *†‡	23.0(3.641) *†	25.6(3.1) †
SvO ₂ (%)	I	79.0(4.3)	77.6(4.4)	77.6(3.9)	79.6(3.3)	80.6(3.3)	79.7(3.6)
	II	78.9(5.1)	49.3(10.0) *†	34.3(6.0) *†	67.0(6.6) *†	69.0(9.8) †	58.4(8.3) *†
	III	77.8(5.2)	47.4(16.4) *†	33.0(18.3) *†	70.8(6.2) †	67.5(7.0) †	59.9(7.9) *†
Lactate (mmol.L ⁻¹)	I	1.82(0.41)	1.73(0.39)	1.43(0.31)	1.37(0.35)	1.30(0.31)	1.43(0.20)
	II	1.97(0.77)	3.02(0.85) †	7.04(3.15) *†	7.02(3.25) *†	3.98(2.08) *†	2.29(1.59)
	III	1.89(0.87)	2.68(0.91)	7.71(2.71) *†	7.23(2.02) *†	5.01(2.10) *†	2.49(1.53) †
pHi	I	7.29(0.08)	7.26(0.07)	7.26(0.04)	7.25(0.07)	7.28(0.07)	7.27(0.10)
	II	7.27(0.06)	7.18(0.05) *†	6.98(0.17) *†	7.05(0.16) *†	7.20(0.11)	7.24(0.07)
	III	7.26(0.07)	7.18(0.12) *†	6.82(0.18) *†‡	6.99(0.15) *†	7.17(0.11) *†	7.20(0.14)
DO ₂ I (mL.min ⁻¹ .m ⁻²)	I	725 (98)	748 (81)	736 (110)	726 (84)	790 (94)	805 (95)
	II	696(165)	368 (120) *†	279 (56) *†	580 (107) †	501(108) *†	434 (120) *†
	III	698(114)	358 (111) *†	308 (80) *†	626 (225) †	548 (70) †	441(92) *†
CO ₂ gap (mmHg)	I	7.6(2.5)	8.4(2.3)	7.1(2.6)	7.3(3.7)	7.2(1.9)	6.2(1.7)
	II	8.4(3.8)	13.8(2.4) *†	22.4(7.7) *†	8.1(4.3)	9.0(2.6)	9.4(4.6)
	III	8.1(2.4)	13.4(6.2) *†	25.8(10.0) *†	7.7(5.0)	6.2(3.8)	9.8(3.0)

*: p<0.05 from Baseline; †:p<0.05 from Group I; ‡: p<0.05 from Group II.

Ht=hematocrit; Hb=hemoglobin; pHa=arterial pH; SaO₂=arterial oxygen saturation; BE=base excess; HCO₃⁻=bicarbonate; SvO₂=mixed venous saturation; Lactate=arterial lactate; pHi=gastric pH; DO₂I=oxygen delivery index; CO₂ gap= veno-arterial carbon dioxide tension difference.

Table 3

Table 3. Blood and fluid volumes.

Group	Weight	Urinary output (ml)	Blood withdrawn (ml)	Initial resuscitation volume (ml)	Total infused volume (ml)
I	31,3±3,0	168±64			
II	31,4±4,4	250±92*	1238±247	438±67	965±245
III	33,1±2,5	358±85*	1270±200	1088±155‡	1365±363‡

†:p<0.05 from Group I; ‡: p<0.05 from Group II.

Figure 1

[Click here to download high resolution image](#)

Figure 2
[Click here to download high resolution image](#)