

**JESSICA NOEL-MORGAN**

**Comparação da reposição volêmica aguda guiada por  
variação de pressão de pulso e por metas convencionais  
de ressuscitação em modelo suíno de choque  
hemorrágico com endotoxemia**

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

Programa de Anestesiologia  
Orientadora: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

**São Paulo  
2012**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Noel-Morgan, Jessica

Comparação da reposição volêmica aguda guiada por variação de pressão de pulso e por metas convencionais de ressuscitação em modelo suíno de choque hemorrágico com endotoxemia / Jessica Noel-Morgan. -- São Paulo, 2012.

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

Orientadora: Denise Tabacchi Fantoni.

Descritores: 1.Ressuscitação 2.Hidratação 3.Metas 4.Hemorragia 5.Choque  
6.Choque hemorrágico 7.Endotoxemia 7.Pressão arterial 8.Pressão venosa central  
9.Variação de pressão de pulso 10.Hemodinâmica 11.Doença cardiopulmonar  
12.Impedância elétrica 13.*Sus scrofa*

USP/FM/DBD-190/12

*A meus pais, Edward Roderick e Sílvia Maria,  
pelo exemplo de amor, generosidade e valores.*

## Agradecimentos

À Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, orientadora deste trabalho e exemplo de dedicação à pesquisa e ao bem-estar animal, agradeço a oportunidade oferecida e preciosa assistência sempre disponibilizada.

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Jr., cuja admirável dedicação à formação e aperfeiçoamento profissional de novos pesquisadores investiu generosamente também neste projeto.

À Profa. Dra. Denise Aya Otsuki, cujos ensinamentos e colaboração, essenciais a cada fase deste projeto, ofereceu-me com amizade.

À Profa. Dra. Marisa Dolhnikoff, pela orientação e viabilização da análise histopatológica deste estudo.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva, pela supervisão e colaboração na avaliação histopatológica.

À Profa. Dra. Paulina Sannomiya, pela acolhida em seu laboratório e compartilhamento de seus conhecimentos.

Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Poli-de-Figueiredo (*in memoriam*), pelos ensinamentos e pela confiança em meu trabalho.

À Sra. Júlia Tizue Fukushima, pela orientação, supervisão e inestimável auxílio na análise estatística deste projeto.

À Profa. Dra. Márcia Aparecida Portela Kahvegian, pela contribuição em análises laboratoriais das citocinas e pelos momentos de descontração.

Ao Prof. Dr. Guilherme de Paula Pinto Schettino, à Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas e ao Dr. Marcelo Park, membros da banca de qualificação, pelas valiosas contribuições ao resultado final deste estudo.

À Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, pelo incentivo ao longo desta trajetória.

Ao Sr. Gilberto de Mello Nascimento, pelo impecável auxílio técnico e extraordinária dedicação.

À Sra. Claudia Alexandria Pereira, ao Sr. Arlen Clayton Cirino dos Santos e à Sra. Alexsandra de Carvalho Moraes, pela assistência indispensável neste período.

Ao Sr. Eckhard Teschner, Dräger Medical, pelo apoio técnico, bom-humor e extraordinária paciência na discussão dos dados de impedância elétrica; e ao Sr. Michael Imhoff, por suas oportunas contribuições.

À Dra. Tatiana Lanças e à Sra. Ana Luiza Barreiros Silveira, pelo auxílio técnico à obtenção de imagens para análise histopatológica.

À Sra. Rosely Ferreira de Siqueira, ao Sr. Rodrigo Soares Vaz de Camargo, à Sra. Kely Cristina Soares Bispo e à Sra. Cassia Arruda, pela confecção das lâminas para análise histopatológica.

À Sra. Suely Pereira Zeferino, pelo apoio e incentivo em todos os momentos.

À Profa. Dra. Aline Magalhães Ambrósio, pelo incentivo e confiança em meu potencial.

À Sra. Elenice França, ao Sr. Nelson Correia Jr. e demais amigos que me acolheram na Divisão de Experimentação do Instituto do Coração.

A todos os amigos e colegas de trabalho, em especial a Carolinne Torres Silva Dias, Carla Holms, Daniella Aparecida Godoi, Luiz André Magno, Cristiano de Jesus Correia e Rafael Simas, com os quais compartilhei tantas experiências ao longo desta trajetória.

Aos amigos Roberta Alencar de Oliveira, Fábio Luis de Oliveira, Martha Blanes Angeli, Fernanda Sati Ubukata Osako, Claudia Akamine, Daniela Tavares de Lima, Arine Pellegrino, Alexandre G. T. Daniel, Maria Augusta Alonso, Patricia Medeiros Camin, Felipe Braga, Ricardo Teles, Ana Paula Mazucco Prina, Flávio Bracale Brandespim e tantos outros que me acompanharam nesta jornada.

À querida Dra. Marilena Castaldelli Maia, cuja sabedoria, fé e incansável investimento na pessoa humana constituíram para mim inspiração, força, direcionamento e amparo.

À Dra. Cristina Gonçalves Massant, pela amizade graciosa e competente auxílio em momentos cruciais.

À Profa. Jean M. Rheims, madrinha de minha jovem vida acadêmica e amiga para sempre.

Aos queridos mestres do presente e do passado, pelos ensinamentos e, acima de tudo, exemplo e inspiração.

Ao meu noivo, Gustavo, por seu amor, compreensão e paciência.

Ao meu irmão, Thomas, e minha cunhada, Heidi, queridos afilhados, que me apadrinharam com conselhos e apoio.

Ao meu sobrinho e afilhado, John Patrick, pela bênção que é em minha vida.

À tia Yara, cuja casa foi meu refúgio.

Ao tio Celso, pelos momentos de descontração e cuidados gastronômicos.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste projeto.

Aos animais, razão de minha dedicação; em especial, aos meus cães, pela companhia, ensinamentos e amor incondicional.

Sobretudo a Deus, pelos diversos dons, a começar pelo dom da vida, e por introduzir nela pessoas tão especiais.

## **Agradecimentos adicionais**

À Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo que, por meio dos processos FAPESP 08/50063-0 e 08/50062-4, forneceu auxílio financeiro que viabilizou a realização deste estudo.

À Dräger Medical GmbH, Lübeck, Alemanha, pela doação do protótipo de tomografia por impedância elétrica ao laboratório de pesquisa.

Ao Laboratório de Anestesiologia, LIM/08, Depto. de Cirurgia, FMUSP, local de realização da pesquisa experimental.

Ao Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental, LIM/05, e ao Museu e Sala de Imagem, Depto. de Patologia, FMUSP, pela disponibilização dos equipamentos para obtenção das imagens para realização da análise histopatológica.

Ao Laboratório de Cirurgia Cardiovascular e Fisiopatologia da Circulação, LIM/11, Depto. de Cardio-Pneumologia, FMUSP, pela disponibilização de equipamentos.

Ao Laboratório de Fisiopatologia Cirúrgica, LIM/62, Depto. de Cirurgia, FMUSP, pela disponibilização de equipamentos.

Ao Laboratório de Histopatologia do Depto. de Patologia da FMUSP, pela confecção das lâminas do histopatológico.

Ao Depto. de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, pela disponibilização do laboratório e do equipamento necessário para dosagem de citocinas.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, ao Instituto do Coração e à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

*“Meus ideais, que iluminaram meu caminho e sempre renovaram em mim alegre coragem perante a vida, foram o Bom, o Belo e o Verdadeiro. Sem o senso de afinidade com meus pares, sem a ocupação com o objetivo, o eternamente inatingível no campo da arte e da pesquisa científica, a vida teria me parecido vazia.”*

– Albert Einstein  
*Wie ich die Welt sehe*  
*(O mundo como eu o vejo)*



## Normalização adotada

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

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

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

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

## Sumário

Listas de tabelas, figuras, abreviaturas, símbolos e siglas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. <i>Objetivos</i> .....	3
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1. <i>Epidemiologia do trauma e da sepse</i> .....	5
2.2. <i>Tratamento do choque hemorrágico</i> .....	6
2.3. <i>Tratamento da sepse</i> .....	9
2.4. <i>Alterações na pressão arterial induzidas por ventilação mecânica</i> .....	12
2.4.1. <i>Alterações ventilatórias na pressão arterial sistólica e pressão de pulso</i> ..	15
2.4.2. <i>Cuidados e limitações para o emprego de VPP</i> .....	18
3. MÉTODOS.....	28
3.1. <i>Animais e anestesia</i> .....	29
3.2. <i>Preparo</i> .....	30
3.3. <i>Delineamento experimental</i> .....	31
3.4. <i>Variáveis mensuradas</i> .....	35
3.5. <i>Análise estatística</i> .....	39
4. RESULTADOS.....	41
4.1. <i>Animais</i> .....	42
4.2. <i>Variáveis mensuradas nos tempos experimentais</i> .....	43
4.2.1. <i>Variáveis ventilatórias</i> .....	43
4.2.2. <i>Variáveis hemodinâmicas</i> .....	44
4.2.3. <i>Tomografia por impedância elétrica</i> .....	67
4.3. <i>Citocinas</i> .....	89
4.4. <i>Histopatológico</i> .....	91
4.4.1. <i>Análise quantitativa</i> .....	91
4.4.2. <i>Análise qualitativa</i> .....	93
4.5. <i>Tratamento</i> .....	101
4.5.1. <i>Fluidoterapia, débito urinário e uso de vasoativos</i> .....	101
4.5.2. <i>Sobrevida</i> .....	102
4.5.3. <i>Avaliação da VPP no protocolo</i> .....	102
4.5.4. <i>Possíveis fatores de interferência com a VPP</i> .....	103
4.5.5. <i>Avaliação das demais variáveis empregadas como metas</i> .....	107
4.5.6. <i>Comparação entre variáveis empregadas como metas de ressuscitação em relação à fluido-responsividade</i> .....	107
5. DISCUSSÃO.....	110
5.1. <i>Resumo dos resultados principais</i> .....	111

5.2. <i>O modelo experimental</i> .....	112
5.2.1. <i>Efeito de LPS sobre os pulmões e avaliação ventilatória</i> .....	112
5.2.2. <i>Alterações adicionais promovidas pelo modelo experimental</i> .....	123
5.3. <i>Comparação entre as estratégias de ressuscitação volêmica</i> .....	127
5.3.1. <i>VPP e fluido-responsividade no modelo proposto</i> .....	135
5.3.2. <i>Considerações adicionais em relação à PVC e fluido-responsividade</i> .....	145
5.4. <i>Limitações do estudo</i> .....	146
5.5. <i>Considerações finais</i> .....	148
6. CONCLUSÕES.....	151
7. ANEXOS.....	152
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	159

## Lista de tabelas

Tabela 1	- Símbolos utilizados para indicação de significância estatística .....	40
Tabela 2	- Pesos e áreas de superfícies corpóreas nos diferentes grupos.....	42
Tabela 3	- Variáveis ventilatórias dos diferentes grupos nos tempos experimentais..	43
Tabela 4	- Variáveis hemodinâmicas obtidas por monitores multiparamétricos.....	46
Tabela 5	- Variáveis hemodinâmicas obtidas por meio do cateter arterial pulmonar..	52
Tabela 6	- Variáveis hemodinâmicas obtidas por ecocardiografia transesofágica.....	56
Tabela 7	- Tonometria jejunal dos diferentes grupos nos tempos experimentais.....	58
Tabela 8	- Hematócrito, gasometria arterial e gasometria venosa mista.....	59
Tabela 9	- Cálculos de oxigenação.....	65
Tabela 10	- Alterações na impedância relativa da distribuição corrente com redefinição de <i>baseline</i> a cada tempo experimental.....	68
Tabela 11	- Alterações na impedância relativa da distribuição corrente com definição do <i>baseline</i> no TB.....	69
Tabela 12	- Impedância relativa expiratória final.....	71
Tabela 13	- Níveis de citocinas séricas nos tempos experimentais selecionados.....	89
Tabela 14	- Porcentagem de tecido alveolar em relação a áreas alveolares abertas.....	91
Tabela 15	- Número de neutrófilos por mm <sup>2</sup> de tecido pulmonar.....	92
Tabela 16	- Volumes de Ringer lactato administrados durante tratamentos.....	101
Tabela 17	- Débito urinário ao final do experimento nos diferentes grupos.....	101
Tabela 18	- Proporção de resultados aos desafios volêmicos, sensibilidades e especificidades para valores de corte da VPP 13 e 15%.....	103
Tabela 19	- Sensibilidades e especificidades para valores de corte ideais e os utilizados nos protocolos de tratamento.....	107
Tabela 20	- Teste t de Student para cada variável empregada como meta de ressuscitação.....	108
Tabela 21	- Resultados da regressão logística múltipla para PVC e VPP.....	109

## Lista de figuras

Figura 1	- Representação de traçados de pressão arterial sistólica e de pulso em relação a pressões de vias aéreas.....	17
Figura 2	- Posicionamento da cinta de impedância elétrica.....	31
Figura 3	- Algoritmo dos tratamentos dos grupos <i>Conv</i> e <i>dPP</i> .....	34
Figura 4	- Delineamento experimental.....	34
Figura 5	- Ilustração explicativa para análise de regiões de interesse da por EIT.....	37
Figura 6	- Representação gráfica de Cstat (médias e dp).....	43
Figura 7	- Representação gráfica de Ppico (médias e dp).....	44
Figura 8	- Representação gráfica de FC (médias e dp).....	47
Figura 9	- Representação gráfica de PAM (médias e dp).....	48
Figura 10	- Representação gráfica de PAPm (médias e dp).....	49
Figura 11	- Representação gráfica de POAP (médias e dp).....	49
Figura 12	- Representação gráfica de GTP (médias e dp).....	49
Figura 13	- Representação gráfica de PVC (médias e dp).....	50
Figura 14	- Representação gráfica da VPP (médias e dp).....	51
Figura 15	- Representação gráfica de IC (médias e dp).....	53
Figura 16	- Representação gráfica de IRVS (médias e dp).....	53
Figura 17	- Representação gráfica de IRVP (médias e dp).....	53
Figura 18	- Representação gráfica de IRVP/IRVS.....	54
Figura 19	- Representação gráfica de ITSVD (médias e dp).....	55
Figura 20	- Representação gráfica de ITSVE (médias e dp).....	55
Figura 21	- Representação gráfica de IVS (médias e dp).....	56
Figura 22	- Representação gráfica de IADF (médias e dp).....	57
Figura 23	- Representação gráfica de PrPa (médias e dp).....	58
Figura 24	- Representação gráfica de pHi (médias e dp).....	58
Figura 25	- Representação gráfica de Ht (médias e dp).....	60
Figura 26	- Representação gráfica de pH arterial (médias e dp).....	61
Figura 27	- Representação gráfica de bicarbonato arterial (médias e dp).....	62
Figura 28	- Representação gráfica de EB (médias e dp).....	62
Figura 29	- Representação gráfica de SaO <sub>2</sub> (médias e dp).....	62
Figura 30	- Representação gráfica de SvO <sub>2</sub> (médias e dp).....	63
Figura 31	- Representação gráfica de potássio (médias e dp).....	64
Figura 32	- Representação gráfica de lactato (médias e dp).....	64
Figura 33	- Representação gráfica de DO <sub>2</sub> I (médias e dp).....	66
Figura 34	- Representação gráfica de O <sub>2</sub> ER (médias e dp).....	66
Figura 35	- Representação gráfica de dZt (médias e dp).....	67
Figura 36	- Representação gráfica de dZt-TB (médias e dp).....	70

Figura 37	- Representação gráfica de dEELI (médias e dp).....	71
Figura 38	- Representação gráfica das mensurações por EIT do grupo <i>Sham</i> .....	72
Figura 39	- Representação gráfica das mensurações por EIT do grupo <i>LPS</i> .....	73
Figura 40	- Representação gráfica das mensurações por EIT do grupo <i>Hemo</i> .....	73
Figura 41	- Representação gráfica das mensurações por EIT do grupo <i>Hemo+LPS</i> ..	74
Figura 42	- Representação gráfica das mensurações por EIT do grupo <i>Conv</i> .....	76
Figura 43	- Representação gráfica das mensurações por EIT do grupo <i>dPP</i> .....	76
Figura 44	- Imagens correntes correspondentes a dZt no grupo <i>Sham</i> .....	77
Figura 45	- Imagens correntes correspondentes a dZt-TB no grupo <i>Sham</i> .....	78
Figura 46	- Imagens correntes correspondentes a dZt no grupo <i>LPS</i> .....	79
Figura 47	- Imagens correntes correspondentes a dZt-TB no grupo <i>LPS</i> .....	80
Figura 48	- Imagens correntes correspondentes a dZt no grupo <i>Hemo</i> .....	81
Figura 49	- Imagens correntes correspondentes a dZt-TB no grupo <i>Hemo</i> .....	82
Figura 50	- Imagens correntes correspondentes a dZt no grupo <i>Hemo+LPS</i> .....	83
Figura 51	- Imagens correntes correspondentes a dZt-TB no grupo <i>Hemo+LPS</i> .....	84
Figura 52	- Imagens correntes correspondentes a dZt no grupo <i>Conv</i> .....	85
Figura 53	- Imagens correntes correspondentes a dZt-TB no grupo <i>Conv</i> .....	86
Figura 54	- Imagens correntes correspondentes a dZt no grupo <i>dPP</i> .....	87
Figura 55	- Imagens correntes correspondentes a dZt-TB no grupo <i>dPP</i> .....	88
Figura 56	- Representação gráfica da proporção de tecido alveolar em relação a áreas aeradas dos lobos diafragmáticos direitos.....	91
Figura 57	- Representação gráfica do número de neutrófilos por mm <sup>2</sup> de tecido pulmonar dos lobos diafragmáticos direitos.....	92
Figura 58	- Imagens de microscopia óptica de lâminas coradas por HE, grupo <i>Sham</i>	93
Figura 59	- Imagens de microscopia óptica de lâminas coradas por HE, grupo <i>LPS</i> ..	94
Figura 60	- Imagens de microscopia óptica de lâminas coradas por HE, grupo <i>Hemo</i>	95
Figura 61	- Imagens de microscopia óptica de lâminas coradas por HE, <i>Hemo+LPS</i>	96
Figura 62	- Imagens de microscopia óptica de lâminas coradas por HE, grupo <i>Conv</i> .	98
Figura 63	- Imagens de microscopia óptica de lâminas coradas por HE, grupo <i>dPP</i> ..	99
Figura 64	- Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier.....	102
Figura 65	- Sensibilidades e especificidades de valores de corte da VPP no modelo..	103
Figura 66	- Desempenho de VPP em prever fluido-responsividade vs. PAPm.....	104
Figura 67	- Desempenho de VPP em prever fluido-responsividade vs. GTP.....	105
Figura 68	- Precisão diagnóstica de VPP 15% em prever fluido-responsividade.....	105
Figura 69	- Precisão diagnóstica de VPP 15% vs. PAPm.....	106
Figura 70	- Valores de VPP antes e depois dos desafios volêmicos.....	106
Figura 71	- Sensibilidades e especificidades das demais metas de ressuscitação.....	107
Figura 72	- Curvas ROC das variáveis empregadas como metas de ressuscitação.....	108
Figura 73	- Curvas logísticas representando fluido-responsividade a partir das variáveis independentes, PVC e VPP, de acordo com o modelo.....	109

## Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

ANOVA	análise de variância
ASA	Associação Americana de Anestesiologia; <i>American Society of Anesthesiologists</i>
ATLS	programa de suporte avançado de vida no trauma, <i>Advanced Trauma Life Support</i>
bat	batimento
bpm	batimentos por minuto
CAP	catéter arterial pulmonar
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cmH <sub>2</sub> O	centímetros de água
Conv	grupo cujo tratamento foi guiado por metas convencionais de ressuscitação
Cstat	complacência estática
DC	débito cardíaco
dDown	delta Down
dEELI	alterações na impedância ventilatória expiratória final; <i>changes in end-expiratory lung impedance</i>
din	dinas
dL	decilitro
DO <sub>2</sub>	oferta de oxigênio
DO <sub>2</sub> I	índice de oferta de oxigênio
dPP	grupo cujo tratamento foi guiado por VPP e PAM
DU	débito urinário
dUp	delta Up
dVpeak	variações ventilatórias na velocidade de pico do fluxo aórtico
dZt	alterações na impedância elétrica relativa no próprio tempo experimental
dZt%	alterações percentuais na impedância elétrica relativa no próprio tempo experimental
dZt-TB	alterações na impedância elétrica relativa em referência ao TB
dZt-TB%	alterações percentuais na impedância elétrica relativa em referência ao TB
<i>e cols.</i>	e colaboradores
<i>e.g.,</i>	por exemplo; <i>exempli gratia</i>
EB	excesso de base
EGDT	terapia precoce direcionada por metas; <i>early goal directed therapy</i>
EIC	espaço intercostal
EIT	tomografia por impedância elétrica; <i>electrical impedance tomography</i>
ELISA	ensaio imunoabsorvente ligado a enzima
ET-1	Endotelina-1

EtCO <sub>2</sub>	pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	frequência cardíaca
FE	fração de ejeção
FiO <sub>2</sub>	fração inspirada de oxigênio
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FMVZ/USP	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo
FN/F-	falso-negativo
FP/F+	falso-positivo
FR	frequência respiratória
g	grama
GTP	gradiente transpulmonar
h	hora
Hb	hemoglobina
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	bicarbonato arterial
HE	hematoxilina-eosina
<i>Hemo</i>	grupo submetido a hemorragia aguda
<i>Hemo+LPS</i>	grupo submetido a hemorragia junto a endotoxemia
HES	hidroxietilamida
HP	hipertensão pulmonar
Ht	hematócrito
<i>i.e.</i> ,	isto é; <i>id est</i>
I:E	inspiratória:expiratória
IADF	índice de área diastólica final
IASF	índice de área sistólica final
IC	índice cardíaco
IC95%	intervalo de confiança de 95%
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
IL	interleucina
IL-1β	Interleucina 1 beta
IRVP	índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	índice de resistência vascular sistêmica
ITVD	índice de trabalho ventricular direito
ITVE	índice de trabalho ventricular esquerdo
IV	intravenoso
IVS	índice de volume sistólico
K+	potássio
kg	quilograma



L	litros
LIM	Laboratório de Investigação Médica
LPA	lesão pulmonar aguda
LPS	lipopolissacáride
LPS	grupo submetido a endotoxose por administração de LPS
m <sup>2</sup>	metro quadrado
mA	miliampères
µg	microgramas
min	minutos
mL	mililitros
mmHg	milímetros de mercúrio
rrm	movimentos respiratórios por minuto
mRNA	RNA mensageiro
NE	norepinefrina
NF-kB	fator nuclear kappa-beta
O <sub>2</sub> ER	razão de extração de oxigênio
PAD	pressão atrial direita
Palv	pressão alveolar
PAM	pressão arterial média
PaO <sub>2</sub>	pressão arterial de oxigênio
PAP	pressão arterial pulmonar
PAPd	pressão arterial pulmonar diastólica
PAPm	pressão arterial pulmonar média
PAPs	pressão arterial pulmonar sistólica
PAS	pressão arterial sistólica
PCO <sub>2</sub>	pressão parcial de CO <sub>2</sub>
PEEP	pressão expiratória final pulmonar; <i>pulmonary end-expiratory pressure</i>
pg	picograma
pHi	pH intramucoso
PMN	polimorfonucleares
PO <sub>2</sub>	pressão parcial de oxigênio
POAP	pressão de oclusão arterial pulmonar
PP	pressão de pulso
Ppico	pressão de pico inspiratória
Ppl	pressão pleural
PrCO <sub>2</sub>	pressão parcial de dióxido de carbono regional da mucosa jejunal
PrPa	diferença de pressão regional-arterial de CO <sub>2</sub>
PVC	pressão venosa central

Qs/Qt	<i>shunt</i> intrapulmonar
RDI	região-de-interesse
rel-dZ	alteração em impedância relativa
RL	Ringer lactato
ROC	curva de características operacionais; <i>receiver-operator characteristic curve</i>
RVP	resistência vascular pulmonar
RVS	resistência vascular sistêmica
SaO <sub>2</sub>	saturação arterial de oxigênio
SARA	Síndrome da angústia respiratória aguda
ScvO <sub>2</sub>	saturação venosa central de oxigênio
seg	segundo
<i>Sham</i>	grupo submetido à anestesia, preparo e monitoramento nos tempos determinados
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SO <sub>2</sub>	saturação de oxigênio
SSC	Campanha de sobrevivência à sepse; <i>Surviving Sepsis Campaign</i>
Sta	velocidade máxima do movimento anular tricúspide durante a sístole
SvO <sub>2</sub>	saturação venosa mista de oxigênio
T1	tempo tratamento 1; 140 minutos de experimentação
T2	tempo tratamento 2; 200 minutos de experimentação
T3	tempo tratamento 3; 260 minutos de experimentação
TB	tempo basal; 00 minutos de experimentação
TC	tempo choque; 80 minutos de experimentação
TEE	ecocardiografia transesofágica; <i>transesophageal echocardiography</i>
TLR	receptor <i>toll-like</i>
TNF $\alpha$	fator de necrose tumoral alfa; <i>tumor necrosis factor alpha</i>
TTE	ecocardiografia transtorácica; <i>transthoracic echocardiography</i>
UA	unidades arbitrárias
UTI	unidade de terapia intensiva
uW	unidades Wood
VALI	lesão pulmonar aguda associada à ventilação mecânica; <i>ventilator-associated acute lung injury</i>
VD	ventrículo direito
VDF	volume diastólico final
VE	ventrículo esquerdo
VM	ventilação mecânica
VN/V-	verdadeiro-negativo
VO <sub>2</sub>	consumo de oxigênio
VO <sub>2</sub> I	índice de consumo de oxigênio

VP/V+	verdadeiro-positivo
VPP	variação de pressão de pulso
VPS	variação de pressão sistólica
VS	volume sistólico
VSVE	volume sistólico ventricular esquerdo
V <sub>t</sub>	volume corrente; <i>tidal volume</i>
VVS	variação de volume sistólico
Ω	Ohm
Z	impedância elétrica
ZEEP	pressão expiratória final zero

## Resumo

Noel-Morgan, J. Comparação da reposição volêmica aguda guiada por variação de pressão de pulso e por metas convencionais de ressuscitação em modelo suíno de choque hemorrágico com endotoxemia [Tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

**Introdução:** A fluidoterapia é o tratamento de primeira linha para pacientes em choque hemorrágico ou choque séptico para restauração do volume circulante e da perfusão tecidual, mas diversas questões relacionadas a este tópico permanecem em debate, particularmente em relação às metas de ressuscitação representadas por variáveis fisiológicas a serem atingidas. A variação de pressão de pulso (VPP) já foi proposta como índice confiável para predição de fluido-responsividade em pacientes sob ventilação mecânica, mas requer avaliação complementar em variadas condições fisiopatológicas. **Objetivo:** O propósito do presente estudo foi comparar, em um modelo experimental de choque hemorrágico agudo com endotoxemia, uma estratégia de ressuscitação volêmica aguda guiada por VPP e pressão arterial média (PAM) a outra baseada em metas de ressuscitação convencionalmente empregadas envolvendo pressão venosa central (PVC), PAM e saturação venosa mista de oxigênio (SvO<sub>2</sub>). O modelo experimental foi desenvolvido para esta finalidade e cada variável empregada como meta foi adicionalmente avaliada quanto à capacidade de predição de fluido-responsividade. **Métodos:** Cinquenta e um porcos foram anestesiados, mecanicamente ventilados e, após preparo, aleatoriamente divididos em seis grupos: controle (*Sham*, n=8); infusão intravenosa de endotoxina em doses decrescentes (*LPS*, n=8); choque hemorrágico obtido por meio da retirada de 50% da volemia estimada em 20 minutos (*Hemo*, n=8); choque hemorrágico com endotoxemia conforme protocolos dos grupos *LPS* e *Hemo* (*Hemo+LPS*, n=9); choque hemorrágico com endotoxemia e, após 60 minutos, ressuscitação com cristalóides para atingir metas: PVC 12-15 mmHg, PAM  $\geq$  65 mmHg e SvO<sub>2</sub>  $\geq$  65% (*Conv*, n=9); choque hemorrágico com endotoxemia e, após 60 minutos, ressuscitação com cristalóides para atingir as metas VPP  $\leq$  13% e PAM  $\geq$  65 mmHg (*dPP*, n=9). Tratamentos foram realizados por três horas. Além da avaliação hemodinâmica incluindo termodiluição e ecocardiografia transesofágica, foram realizadas gasometria arterial com mensuração de eletrólitos e lactato, gasometria venosa mista e tonometria intestinal. Ventilação regional foi avaliada por tomografia por impedância elétrica. Mensuração de citocinas séricas e exames histopatológicos pulmonares também foram efetuados. **Resultados:** Todos os animais dos quatro grupos que receberam a endotoxina desenvolveram hipertensão pulmonar e lesão

pulmonar aguda ao longo do experimento. O grupo *Hemo+LPS* apresentou alta mortalidade (56%), com alterações hemodinâmicas mais acentuadas do que as observadas nos grupos *Hemo* e *LPS*. Os grupos *Conv* e *dPP* apresentaram o mesmo grau de comprometimento hemodinâmico observado inicialmente no grupo *Hemo+LPS*, mas houve rápida recuperação em resposta ao tratamento e todos sobreviveram. Entre os grupos tratados não houve diferenças significantes em relação ao volume de cristalóides administrado (volume total,  $P=0,066$ ) ou ao débito urinário, mas a PVC no grupo *Conv* foi significativamente superior à dos grupos *dPP* ( $P=0,031$ ) e *Sham* ( $P=0,048$ ) ao final do protocolo. Entre as variáveis utilizadas como metas, áreas sob as curvas de características operacionais para predição de fluido-responsividade foram maiores para PVC (0,77; IC95%, 0,68-0,86) e VPP (0,74; IC95%, 0,65-0,83), sendo ambas estas variáveis selecionadas por regressão logística múltipla como variáveis independentes para predição de não-responsividade ao desafio volêmico (PVC:  $P=0,001$ , razão de chances, 1,7; IC95%, 1,25-2,32 e VPP:  $P=0,01$ , razão de chances, 0,91; IC95%, 0,84-0,98). O melhor valor de corte para VPP para maximização de sua função preditiva foi 15%, com sensibilidade 0,75 (IC95%, 0,63-0,85) e especificidade 0,64 (IC95% 0,49-0,77%). Resultados falso-positivos para VPP foram observados em condições de pressão arterial pulmonar média  $\geq 27$  mmHg e gradiente transpulmonar  $\geq 14$  mmHg, acompanhados de índice de resistência vascular pulmonar médio  $> 3$  unidades Wood. Resultados falso-negativos também foram constatados. **Conclusões:** O presente modelo experimental de choque hemorrágico agudo com endotoxemia produziu intenso comprometimento hemodinâmico, hipertensão pulmonar, lesão pulmonar aguda e, na ausência de tratamento, alta mortalidade. Nestas condições, a ressuscitação aguda com cristalóides guiada por VPP e PAM não produziu resultados inferiores à estratégia guiada por metas de ressuscitação convencionalmente estabelecidas, com base em PVC, PAM e SvO<sub>2</sub>. A principal diferença em desfecho entre as estratégias de ressuscitação foi indução de uma PVC significativamente maior no segundo grupo, ao final do protocolo. Apesar de seus desempenhos individuais terem sido considerados limitados em relação à predição de fluido-responsividade, PVC e VPP foram preditoras independentes de não-responsividade ao desafio volêmico, de modo que sua aplicação em conjunto deva ser investigada. VPP é proposta como uma variável adicional para auxiliar no monitoramento de pacientes, sendo o conhecimento de suas limitações indispensável.

**Descritores:** Ressuscitação; Hidratação; Metas; Hemorragia; Choque; Choque Hemorrágico; Endotoxemia; Pressão Arterial; Pressão Venosa Central, Variação de Pressão de Pulso, Hemodinâmica; Doença cardiopulmonar; Impedância Elétrica; *Sus scrofa*

## Abstract

Noel-Morgan, J. A comparison between pulse pressure variation and conventional goals to guide acute fluid resuscitation in a porcine model of hemorrhagic shock with endotoxemia [Thesis]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

**Introduction:** Fluid therapy is first-line treatment for patients in hemorrhagic or septic shock for the restoration of circulating volume and tissue perfusion, but several issues remain under debate, particularly regarding resuscitation goals represented by physiological variables to be achieved. Pulse pressure variation (PPV) has been proposed as a reliable index for the prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients, but further evaluation for its use in diverse conditions is required. **Objective:** To compare acute fluid resuscitation guided by PPV and mean arterial pressure (MAP) to another strategy consisting of conventionally-established goals, based on central venous pressure (CVP), MAP and mixed-venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>), during experimental acute hemorrhagic shock with endotoxemia. An experimental model was developed to this end and each variable used as resuscitation goal was evaluated additionally for its ability to predict fluid-responsiveness. **Methods:** Fifty-one pigs were anesthetized, mechanically ventilated and, after preparation, randomized into six groups: control (*Sham*, n=8); intravenous infusion of endotoxin in decreasing doses (*LPS*, n=8); hemorrhagic shock of 50% the estimated blood volume in 20 minutes (*Hemo*, n=8); hemorrhagic shock with endotoxemia in accordance with protocols in groups *LPS* and *Hemo* (*Hemo+LPS*, n=9); hemorrhagic shock with endotoxemia followed by resuscitation with crystalloids, after 60 minutes, to achieve and maintain CVP 12-15 mmHg, MAP  $\geq$  65 mmHg and SvO<sub>2</sub>  $\geq$  65% (*Conv*, n=9); hemorrhagic shock with endotoxemia followed by resuscitation with crystalloids, after 60 minutes, to achieve and maintain PPV  $\leq$  13% and MAP  $\geq$  65 mmHg (*dPP*, n=9). Treatments lasted for three hours. In addition to hemodynamic assessment including thermodilution and transesophageal echocardiography, arterial blood-gases with measurement of electrolytes and lactate, mixed-venous blood-gases and intestinal tonometry were performed. Regional ventilation was evaluated by electrical impedance tomography. Lung histopathology and measurement of serum cytokines were performed as well. **Results:** All animals from the four groups submitted to endotoxemia developed pulmonary hypertension and acute lung injury over the experimental period. Group *Hemo+LPS* presented with a high mortality rate (56%) and hemodynamic impairment which was more intense than that observed in groups

*Hemo* or *LPS*. Groups *Conv* and *dPP* developed the same degree of hemodynamic compromise observed in group *Hemo+LPS* initially, but there was quick recovery in response to treatment and all pigs survived. Between treated groups there were no significant differences in amounts of crystalloids infused (total volume,  $P=0.066$ ) or in urinary output, but CVP in group *Conv* was significantly higher than in groups *dPP* ( $P=0.031$ ) and *Sham* ( $P=0.048$ ) at the end of the study period. Among variables used as goals, areas under the receiver-operator characteristic curves regarding prediction of fluid-responsiveness were larger for CVP (0.77; 95%CI, 0.68-0.86) and PPV (0.74; 95%CI, 0.65-0.83), and both these variables were selected by multiple logistic regression as independent predictors of non-responsiveness to fluid challenge (CVP:  $P=0.001$ , odds ratio, 1.7; 95%CI, 1.25-2.32 and PPV:  $P=0.010$ , odds ratio, 0.91; 95%CI, 0.84-0.98). Best cutoff value to maximize the predictive function of PPV was 15%, with sensitivity 0.75 (95%CI, 0.63-0.85) and specificity 0.64 (95%CI 0.49-0.77). False positive results for PPV were observed at mean arterial pressure  $\geq 27$  mmHg and transpulmonary gradient  $\geq 14$  mmHg, with mean pulmonary vascular resistance index  $> 3$  Wood units. False negative results were also detected. **Conclusions:** This model of acute hemorrhagic shock with endotoxemia produced severe hemodynamic compromise, pulmonary hypertension, acute lung injury and, in the absence of treatment, a high mortality rate. In this setting, acute resuscitation with crystalloids guided by PPV and MAP was not inferior to the strategy guided by conventionally-established goals, based on CVP, MAP and SvO<sub>2</sub>. The main difference in outcome between resuscitation strategies was the induction of a significantly higher CVP in the second group, at the end of protocol. Although their individual performances were considered limited for the prediction of fluid-responsiveness, CVP and PPV were independent predictors of non-responsiveness to fluid challenge, so that their combined use should be investigated further. PPV is proposed as an additional variable to aid in patient monitoring, but awareness of its limitations is indispensable.

**Descriptors:** Resuscitation; Fluid Therapy; Goals; Hemorrhage; Shock, Hemorrhagic; Endotoxemia; Blood Pressure; Central Venous Pressure; Pulse Pressure Variation; Hemodynamics; Pulmonary Heart Disease; Electric Impedance; *Sus scrofa*.

# **INTRODUÇÃO**



## 1. INTRODUÇÃO

Ressuscitação volêmica constitui o primeiro passo para o tratamento do choque circulatório, com o propósito de restaurar o volume circulante e a perfusão tecidual<sup>1-3</sup>. A fluidoterapia para ressuscitação em casos de choque hemorrágico e choque séptico é tradicionalmente precoce e agressiva, mas diversas questões relacionadas à abordagem terapêutica do paciente crítico permanecem em discussão, particularmente em relação às metas a serem atingidas<sup>1, 2, 4-6</sup>.

Já foi reportado que cerca de metade dos pacientes críticos não são capazes de responder favoravelmente à expansão volêmica com aumento no débito cardíaco (*i.e.*, responsividade à fluidoterapia), sendo difícil a identificação de tais pacientes no cenário clínico atual<sup>7-9</sup>. Em excesso, fluidos podem produzir edema pulmonar e em outros leitos vasculares, prejudicando trocas gasosas e perfusão tecidual<sup>1, 10-13</sup>. Já uma ressuscitação insuficiente pode resultar em hipoperfusão oculta<sup>12, 14</sup>. Ambos estes estados já foram associados a maior incidência de disfunção orgânica<sup>1, 12, 14</sup>.

A decisão clínica para administração de fluidos é comumente baseada na avaliação da pressão arterial ou em pressões de enchimento cardíaco, mas tais variáveis não se demonstraram capazes de antecipar a responsividade à fluidoterapia satisfatoriamente<sup>7, 8, 10, 11</sup>. Diretrizes já foram delineadas por diversos órgãos internacionais para a abordagem terapêutica no trauma e na sepse, que propõem metas de ressuscitação a serem atingidas em um determinado período de tempo, particularmente durante a fase inicial da ressuscitação<sup>5, 15</sup>. Apesar de melhorias no atendimento e em desfechos, mortalidade e morbidade permanecem altas, de modo que tais estratégias terapêuticas permanecem em discussão<sup>5, 16-18</sup>. Há também incentivo para realização de pesquisas envolvendo intervenções e tecnologias que auxiliem no diagnóstico e tratamento destes pacientes<sup>17, 19-21</sup>.

Ventilação mecânica (VM) por pressão positiva intermitente induz oscilações cíclicas no volume sistólico ventricular esquerdo (VSVE) que podem ser mensuradas sistemicamente<sup>10, 22, 23</sup>. Já foi demonstrado que a magnitude destas oscilações está associada à pré-carga cardíaca, de modo que técnicas foram desenvolvidas para o monitoramento de variáveis relacionadas, para condução de intervenções terapêuticas<sup>10, 11, 23-26</sup>. Entre estas variáveis, a variação de pressão de pulso (VPP) tem se demonstrado uma das mais eficientes para antecipar a responsividade à fluidoterapia<sup>7, 10, 11, 24, 27</sup>. No

entanto, estudos recentes têm demonstrado que diversas condições podem interferir com a VPP e seu desempenho na predição de fluido-responsividade<sup>9, 28-34</sup>. De fato, pela VPP depender da interação cardiopulmonar induzida pela VM, fatores que interfiram com esta relação podem alterar seus valores e/ou produzir resultados falsos. Frente à grande discussão acerca destas interferências, mais pesquisas são necessárias para avaliar este índice em diferentes condições fisiopatológicas<sup>11, 26, 35, 36</sup>.

Na literatura consultada, poucos estudos investigaram efeitos do choque hemorrágico concomitantemente à sepse ou endotoxemia e, no momento da concepção deste projeto, nenhum estudo foi encontrado que avaliasse propriamente estratégias de ressuscitação volêmica nesta condição, fato que suscitou a presente pesquisa. Pela escassez de modelos experimentais com porcos que combinassem estas duas condições de modo a satisfazer o propósito desta investigação, um modelo foi projetado para ser validado durante a execução do estudo principal. Neste modelo, choque hemorrágico foi induzido para produzir hipovolemia e endotoxemia foi acrescentada com a finalidade de agravar o estado hemodinâmico.

### ***1.1 Objetivos***

O propósito do presente estudo foi de comparar uma estratégia de ressuscitação volêmica aguda guiada por VPP e pressão arterial média (PAM) a outra baseada em metas de ressuscitação convencionalmente empregadas, envolvendo pressão venosa central (PVC), PAM e saturação venosa mista de oxigênio (SvO<sub>2</sub>), em um modelo experimental de choque hemorrágico agudo com endotoxemia. O modelo experimental foi desenvolvido concomitantemente ao estudo com a finalidade de permitir sua validação.

Grupos foram comparados em relação a resposta hemodinâmica, oxigenação, perfusão global e regional esplâncnica, eletrólitos, inflamação, mecânica ventilatória, ventilação regional por tomografia por impedância elétrica, histopatológico pulmonar e sobrevivência. Nos grupos tratados, quantidades de fluidos para obtenção e manutenção das metas de ressuscitação foram adicionalmente confrontadas e cada variável empregada como meta de ressuscitação foi avaliada quanto à capacidade de predição de fluido-responsividade.

# **REVISÃO DE LITERATURA**

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 *Epidemiologia do trauma e da sepse*

A lesão traumática é reconhecida atualmente como uma afecção internacional que independe de sexo, idade ou classe social<sup>37, 38</sup>. Após o evento traumático, há grande risco de mortalidade, especialmente por lesões do sistema nervoso central ou por hemorragia<sup>39</sup>. Nos Estados Unidos, no ano de 2000, trauma foi reportado como a maior causa de morte entre indivíduos até 44 anos de idade e a quarta maior causa de óbito na população geral, gerando um custo estimado em US\$117 bilhões para tratamento primário<sup>40</sup>. Este cálculo não abrange demais custos subsequentes para o indivíduo ou para a sociedade<sup>37, 38, 40, 41</sup>. Estatísticas semelhantes já foram descritas noutros países<sup>37, 38, 41</sup>.

Trauma é uma doença com início agudo que pode resultar em complicações secundárias<sup>38</sup>. Fatores inerentes ao indivíduo, como idade, sexo ou co-morbidades<sup>37, 41, 42</sup>, ou fatores inerentes ao evento, como quebra de barreira cutânea ou mucosa, colonização ou translocação bacteriana e VM, são alguns dos fatores que podem contribuir para a complicação do quadro clínico do paciente<sup>37, 41, 42, 43</sup>. À progressão pelas diferentes fases de tratamento, óbito por causas não relacionadas diretamente à lesão primária se torna mais comum<sup>38</sup>. Hemorragia é o grande deflagrador da morbidade e mortalidade, mas, nos pacientes que sobrevivem à ressuscitação inicial, sepse é a maior causa de mortalidade em unidades de terapia intensiva não-cardiológicas<sup>38, 44</sup>. Infecções bacterianas estão associadas a cerca de 90% dos casos de sepse pós-traumática<sup>45</sup>.

O tratamento da sepse também permanece um grande desafio para a medicina<sup>46, 47</sup>. Informações relacionadas à sepse são de difícil aquisição, sendo parte do motivo a dificuldade em se definir a síndrome<sup>48</sup>. Um estudo americano publicado em 2001 evidenciou alta incidência, mortalidade e custo para seu tratamento<sup>47</sup>. Além de características ligadas a idade, comorbidades, imunidade e genética<sup>49</sup>, fatores sócio-econômicos também influem sobre as estatísticas pertinentes à sepse, sendo que recursos disponíveis para abordagem terapêutica refletem sobre a morbidade e mortalidade desta síndrome<sup>4, 50-52</sup>.

## 2.2 Tratamento do choque hemorrágico

Conceitualmente, o manejo do paciente em choque visa a restituição do equilíbrio entre a oferta ( $DO_2$ ) e consumo de oxigênio ( $VO_2$ ). O coração é o eixo principal da ressuscitação, sendo a pré-carga, pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca (FC) trabalhadas para a otimização da circulação<sup>53</sup>. O aumento de  $DO_2$  depende do débito cardíaco (DC), hemoglobina (Hb) e saturação de oxigênio e adequação do  $VO_2$  depende da microcirculação<sup>53</sup>. Para alcançar estes objetivos, a terapia deve ser realizada em tempo e estratégia adequados, sem permitir que o paciente seja “sub” ou “hiperressuscitado”<sup>53</sup>. Na prática clínica tal enfoque se traduz na busca por metas a serem atingidas dentro de um intervalo de tempo, de acordo com o momento e o quadro do paciente<sup>54</sup>. Diretrizes para a abordagem terapêutica do paciente traumatizado foram delineadas por diversos órgãos internacionais, entre eles o *American College of Surgeons* por meio do *Advanced Trauma Life Support* (Suporte Avançado de Vida no Trauma, ATLS)<sup>15</sup>. Apesar de melhorias no atendimento, mortalidade e morbidade permanecem altas, de modo que estratégias terapêuticas permanecem em discussão<sup>16</sup>.

Atualmente, após a certificação de que a via aérea está patente e a ventilação adequada, as principais estratégias para o combate ao choque hemorrágico incluem identificação da fonte de hemorragia e medidas para efetuar seu controle, bem como para restaurar perfusão tecidual e para alcançar estabilidade hemodinâmica<sup>2, 16, 55</sup>. Neste contexto, fatores que contribuam para coagulopatias podem complicar a terapia<sup>2, 56</sup>. Diretrizes traçadas pelo ATLS e demais fontes internacionais indicam três etapas que podem se sobrepôr: ressuscitação, intervenção cirúrgica e terapia intensiva<sup>2, 38, 57</sup>.

Para a ressuscitação, fluidos e hemocomponentes são utilizados. Diversas questões relacionadas à ressuscitação volêmica permanecem em debate, entre elas a escolha do fluido, quantidade a ser administrada, velocidade para administração e metas a serem atingidas, especialmente em relação à natureza do trauma<sup>16, 53, 58, 59</sup>. Há também diversos questionamentos acerca do emprego de hemocomponentes<sup>56</sup>.

Por não haver uma prova contundente de inferioridade em relação a outros fluidos, cristalóides são ainda amplamente empregados para expansão volêmica, sendo o Ringer lactato (RL) indicado para evitar acidose hiperclorêmica<sup>2, 6, 60-63</sup>. No entanto, efeitos promovidos pelos diferentes fluidos em termos hemodinâmicos e imunomodulatórios, nas diversas condições clínicas, são tópicos de inúmeros debates e investigações<sup>64-69</sup>. A fluidoterapia para ressuscitação em casos de trauma é

tradicionalmente precoce e agressiva sendo que, entre as diretrizes do ATLS, recomendações para reposição do volume de sangue perdido incluem infusão inicial de 1 a 2 L de cristalóides ou 3 vezes o volume de sangue perdido<sup>56, 70</sup>. Contudo, medidas excessivamente agressivas de ressuscitação volêmica já foram questionadas<sup>38, 53, 55, 58, 59, 71, 72</sup>.

Transfusão sanguínea ainda é considerada um complemento importante no suporte do paciente com choque hemorrágico grave, apesar de não ser uma terapia sem riscos. Um estudo prospectivo com mais de 15 mil pacientes concluiu, após correções em relação à gravidade do choque, idade e sexo, que transfusão sanguínea nas 24 horas após lesão traumática é um fator preditivo independente para mortalidade, internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e para tempo de permanência na UTI e no hospital<sup>73</sup>. Este e outros estudos ainda indicam associação da transfusão alogênica, em diferentes cenários clínicos, a maiores índices de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), infecção, sepse e desenvolvimento de disfunções orgânicas e, em relação à resposta inflamatória, supressão de proliferação de células imunes e da imunidade mediada por células T, aumentos séricos de citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina (IL) -1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 e à maior expressão de seus receptores<sup>74-77</sup>. Alguns destes efeitos podem ser exacerbados pelo armazenamento prolongado das bolsas, tipicamente acima de 14 dias. Apesar da intensa vigilância dos hemocentros, é possível também a transmissão de doenças infecciosas<sup>58, 77</sup>. Por outro lado, anemia já foi também associada a mau prognóstico após trauma, de modo que a transfusão possa ser fundamental para a sobrevivência de uma determinada classe de pacientes, mesmo que efeitos adversos possam decorrer posteriormente<sup>73, 78</sup>.

Com base nos dados disponíveis, diretrizes para realização de transfusão sanguínea foram traçadas por diversas organizações internacionais. Entre as diretrizes da *American Society of Anesthesiology* (ASA, Sociedade Americana de Anestesiologia), existe recomendações de que pacientes com concentrações intermediárias de hemoglobina (Hb; 6-10 g/dL) devem ser avaliados, individualmente, em relação ao risco de complicações por oxigenação inadequada<sup>79</sup>. Outras preocupações acerca da transfusão incluem a qualidade (*e.g.*, por idade da bolsa) e escolha do hemocomponente de acordo com a etiologia e profundidade do choque, estado clínico do paciente e o momento de apresentação. Neste contexto é necessário considerar a possibilidade de hemodiluição de proteínas plasmáticas e de fatores de coagulação, bem como exacerbção do estímulo inflamatório e indução de imunossupressão<sup>56</sup>.

Uma proposta recente para ressuscitação de pacientes em choque visa normalização da FC, pressão arterial e débito urinário (DU) e obtenção de PVC entre 9 e 15 mmHg<sup>69</sup>. Contudo, em relação à pressão arterial como meta, a proposta da obtenção de “valores normais” durante a ressuscitação já foi exaustivamente questionada, embora não tenha havido, até o momento, a determinação de um valor ideal<sup>53, 72</sup>. Diretrizes europeias atuais recomendam a manutenção da pressão arterial sistólica (PAS) entre 80 e 100 mmHg, até que o sangramento seja contido<sup>2</sup>. Todavia, pacientes com respostas transitórias ou ausentes podem requerer uma excessiva infusão de fluidos, que pode resultar em hemodiluição e reduzida DO<sub>2</sub> bem como diluição de fatores de coagulação, queda na viscosidade sanguínea, edema intersticial, edema pulmonar, desequilíbrios de osmolaridade intra e extracelulares com desenvolvimento de edema celular, hipotermia, prolongamento do período de VM, aumento do risco de desenvolvimento de sepse e de síndrome compartimental abdominal<sup>53, 54, 59, 72, 80-82</sup>. Nestes pacientes, o aumento da pressão hidrostática pode deslocar coágulos de modo a reiniciar o sangramento, sendo propostos os conceitos de “hipotensão permissiva” ou adiamento da ressuscitação até hemostasia definitiva como abordagens terapêuticas<sup>59</sup>.

Hipotensão permissiva objetiva o equilíbrio entre a perfusão orgânica e riscos de hemorragia recorrente e é efetuada pela obtenção de pressão arterial inferior à normal, sendo este valor estabelecido em algumas diretrizes e estudos como PAM 65 mmHg<sup>6, 59</sup>. Atualmente, esta técnica é contraindicada a pacientes com lesões neurológicas centrais e deve ser considerada com cautela em pacientes idosos ou com hipertensão arterial<sup>2, 55, 72</sup>. É também recomendada cautela para o emprego de vasopressores nas 24 horas após o trauma por sua associação a maiores índices de mortalidade<sup>70</sup>, sendo mais estudos necessários para avaliar esta questão.

Presentemente recomenda-se que intervenção cirúrgica para contenção de sangramentos seja efetuada o mais rapidamente possível<sup>2, 56</sup>. Pacientes com resposta transitória ou ausente à ressuscitação são candidatos especiais<sup>6, 83</sup>. A intervenção cirúrgica emergencial tem por princípio o “controle do dano”, devendo ser direcionada ao controle da hemorragia, restituição de fluxo aonde necessário e controle de contaminação, de modo que seja breve. Posteriormente, a terapia é direcionada ao aquecimento do paciente, correção de desequilíbrios acidobásicos e de coagulopatias e otimização hemodinâmica e ventilatória. Só então o reparo cirúrgico definitivo é realizado<sup>2</sup>. A ressuscitação volêmica tende a ser mantida em todas estas fases<sup>38</sup>.

Parte da complexidade do tratamento no choque está relacionada ao estado de choque compensado, ou seja, quando sinais vitais convencionais apresentam-se normais, mas há perfusão orgânica inadequada. Esta hipóxia tecidual gera um potente estímulo, que se soma à inflamação do trauma primário, gerando um dos primeiros passos para disfunção orgânica e morte<sup>53</sup>. Para avaliação da microcirculação, podem ser utilizadas variáveis globais de perfusão, como  $DO_2$ , excesso de base (EB) e lactato, e variáveis regionais de perfusão, como os obtidos por tonometria gástrica ou intestinal, capnografia sublingual, imagem espectral por polarização ortogonal (OPS) e espectroscopia de reflectância no infravermelho próximo (NIRS), sendo que o último também pode ser utilizado para avaliar função mitocondrial<sup>53</sup>. Mensurações seriadas de lactato e EB são recomendados como testes sensíveis para estimar a gravidade do choque e monitorar a resposta à terapia<sup>2, 6</sup>.

Uma preocupação adicional no tratamento do choque de qualquer origem é a indução de lesões por reperfusão. Durante a ressuscitação há disseminação dos produtos oxidantes citotóxicos endógenos, que estimulam o sistema inflamatório, aumentando a lesão disseminada por meio da produção adicional de citocinas, proteases e de mais agentes oxidantes<sup>39</sup>. Células endoteliais são particularmente sensíveis a lesões de hipóxia e reperfusão<sup>16</sup>.

### 2.3 Tratamento da sepse

O tratamento do choque séptico tem por objetivos primários a restauração da perfusão tecidual e resolução da infecção<sup>45, 84</sup>. Um importante fator que contribui para hipoperfusão é a hipovolemia que, quando corrigida, resulta em aumento de débito cardíaco (DC) e aumento de sobrevivência<sup>85</sup>. Por este motivo, o manejo hemodinâmico de pacientes com sepse ou choque séptico se inicia com ressuscitação volêmica para restauração e manutenção do volume intravascular. Esta e demais intervenções terapêuticas têm por objetivo a restauração de perfusão tecidual efetiva, com equilíbrio entre  $DO_2$  e  $VO_2$ <sup>3, 7, 13, 27, 45, 86</sup>.

O estado de hipovolemia do paciente resulta de eventos que incluem desde a redução no consumo de água, episódios de êmese e diarreia e sudorese até o aumento da permeabilidade microvascular e *pooling* (represamento) venoso<sup>87</sup>. Dada esta origem, é possível que redução na pré-carga cardíaca, DC e  $DO_2$  possam ser corrigidos pela administração de grandes quantidades de fluidos<sup>45, 87</sup>. De fato, apesar da depressão



miocárdica induzida pela sepse, cerca de 40% dos pacientes apresentam melhora do DC e cerca de 50% apresentam resolução da hipotensão em resposta à fluidoterapia. Em contrapartida, até 60% dos pacientes pode ser incapaz de responder favoravelmente à expansão volêmica com aumento do volume sistólico (VS) ou do DC<sup>7, 8, 85</sup>. O excesso de fluido pode extravasar e contribuir para seu acúmulo extravascular e para formação de edema, prejudicando as trocas gasosas<sup>1, 13</sup>. Assim, apesar de haver consenso sobre a necessidade de fluidos para ressuscitação de pacientes sépticos, há muitas controvérsias acerca da estratégia adequada para sua realização, que incluem a escolha do tipo de fluido a ser utilizado e metas de ressuscitação a serem atingidas que resultem na correção da hipoperfusão<sup>13, 85, 87</sup>.

Diversas abordagens terapêuticas já foram propostas para sepse. Em 1999 a *Task Force of the American College of Critical Care Medicine* (Força Tarefa do Colégio Americano de Medicina Intensiva) publicou diretrizes para o apoio hemodinâmico do adulto séptico, com a proposta de “tentar revisar o estado do conhecimento sobre terapia hemodinâmica na sepse e suplementar recomendações terapêuticas específicas, com diretrizes sobre como otimizar terapia e como avaliar resultados de intervenções terapêuticas”<sup>13</sup>. O protocolo do famoso estudo prospectivo *Early goal directed therapy* (terapia precoce direcionada por metas, EGDT), publicado em 2001<sup>4</sup>, foi amplamente influenciado por este documento<sup>87</sup>. Esta terapia visou ajustes em pré-carga, pós-carga e contratilidade cardíaca para alcançar o equilíbrio entre  $DO_2$  e  $VO_2$  dentro do período de seis horas, em um protocolo que antecedia a admissão do paciente à UTI. Além das metas estabelecidas para ressuscitação do grupo controle (PVC 8 a 12 mmHg, PAM 65 a 90 mmHg,  $DU \geq 0,5$  mL/kg/h) introduziu-se, no grupo de estudo, aquisição da saturação venosa central de oxigênio ( $ScvO_2$ )  $\geq 70\%$ . Brevemente, o protocolo envolveu administração de fluidos até obtenção da PVC descrita. Caso neste momento a PAM fosse  $\leq 65$  ou  $\geq 90$  mmHg, agentes vasoativos eram administrados para obtenção destes valores. No caso da persistência de  $ScvO_2 < 70\%$ , realizava-se transfusão de hemácias para hematócrito (Ht)  $\geq 30\%$ , infusão de dobutamina, suplementação com oxigênio e VM, se necessário. Tal intervenção resultou em menor incidência de disfunção orgânica nas 7 a 72 horas pós-intervenção e queda da mortalidade intra-hospitalar em 16%, quando comparados a pacientes submetidos à terapia convencional. Os custos para o tratamento também foram reduzidos. Nesta abordagem, a  $ScvO_2$  foi utilizada para avaliação de disóxia tecidual global, interpretada juntamente aos demais sinais clínicos<sup>88</sup>.

Esta proposta de Rivers e *cols.* revolucionou a discussão sobre a abordagem terapêutica adequada para o paciente séptico. Em 2004, além da atualização do documento da *Task Force*<sup>85</sup>, foi publicado o documento oficial das diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* (Campanha de Sobrevivência à Sepse, SSC)<sup>89</sup>, confeccionado por um conjunto de especialistas representantes de 11 organizações internacionais. Ambas as publicações incluíram o protocolo de Rivers e *cols*<sup>4</sup> integralmente como parte da abordagem terapêutica inicial de pacientes sépticos. Em 2008 houve publicação de uma versão atualizada das diretrizes da SSC, com a contribuição de novas organizações<sup>5</sup>.

Pelas diretrizes atuais da SSC, é recomendado que a fase de ressuscitação inicial seja precoce, iniciada imediatamente à identificação de sinais de hipoperfusão. À semelhança do protocolo de Rivers e *cols.*<sup>4</sup>, em seis horas objetiva-se a obtenção de PVC 8 a 12 mmHg, PAM  $\geq$  65 mmHg, DU  $\geq$  0,5 mL/kg/h e ScvO<sub>2</sub>  $\geq$  70% ou SvO<sub>2</sub>  $\geq$  65%. Entretanto, em pacientes mecanicamente ventilados ou naqueles apresentando disfunção diastólica, hipertensão pulmonar, elevação da pressão abdominal ou naqueles com complacência ventricular sabidamente reduzida, propõe-se PVC 12 a 15 mmHg como meta. Cristalóides ou colóides podem ser utilizados para ressuscitação inicial, sendo que o protocolo preconiza um desafio volêmico 1000 mL de cristalóides ou 300 a 500 mL de colóides em 30 min, a ser repetido enquanto houver melhora hemodinâmica. Uso de vasopressores (*i.e.*, norepinefrina ou dopamina) ocorre à semelhança do estudo citado<sup>4</sup>. No caso da persistência de ScvO<sub>2</sub>  $\leq$  70% ou SvO<sub>2</sub>  $\leq$  65%, há sugestão de que se utilizem agentes inotrópicos (*i.e.*, dobutamina até o limite de 20  $\mu$ g/kg/min) e/ou se realize transfusão sanguínea a pacientes com Hb  $<$  7,0 g/dL, sendo o gatilho superior para pacientes que apresentem condições clínicas particulares como isquemia do miocárdio, hipoxemia grave ou hemorragia aguda. As diretrizes incluem inúmeras recomendações adicionais em relação ao diagnóstico e tratamento dos pacientes sépticos. Entre estes está a identificação e resolução de focos de infecção que requerem obtenção de amostras para realização de cultura e antibiograma, administração de antibioticoterapia empírica em até uma hora a partir da identificação de sepse grave ou choque séptico e, se necessário, intervenção cirúrgica para remoção do foco de infecção<sup>5,90</sup>.

Agora em sua fase III a SSC, juntamente ao *Institute of Healthcare Improvement* propõe a implementação das recomendações por meio de conjuntos de medidas a serem realizadas em 6 e 24 horas, denominados *bundles* (feixes)<sup>5</sup>. Pesquisas envolvendo a adesão dos profissionais ao programa e sobre o benefício da aplicação das diretrizes vêm

sendo realizadas, já havendo publicações de alguns resultados. Um estudo realizado ao longo de dois anos avaliou cerca de 15,000 pacientes em 165 instituições individuais na Europa, EUA e América Latina, que voluntariamente aderiram ao programa, sendo o resultado um aumento gradual e significativo em relação à aderência de profissionais ao programa como um todo (de 18,4 a 36,1%,  $P=0,008$ ) e queda gradual e significativa na mortalidade hospitalar (de 37 a 30,8%,  $P=0,001$ )<sup>20</sup>. Outro estudo realizado na Espanha obteve resultados semelhantes e concluiu, adicionalmente, que o cumprimento de metas do feixe de seis horas foi associado a maior taxa de sobrevivência, sendo a obtenção de  $ScvO_2 \geq 70\%$  a intervenção individual de maior importância<sup>21</sup>.

Apesar dos resultados favoráveis, o nível de evidência disponível para o emprego de cada elemento do protocolo baseado em EGDT é considerado limitado<sup>5, 17, 18</sup>. Por este motivo, estudos randomizados multicêntricos estão em andamento que buscam avaliar a contribuição de intervenções individuais nos feixes<sup>17</sup>. Ainda, devido aos índices inaceitavelmente altos de morbidade e mortalidade associados a esta síndrome, há incentivo para realização pesquisas envolvendo intervenções e tecnologias que auxiliem no diagnóstico e tratamento destes pacientes.

#### ***2.4 Alterações na pressão arterial induzidas por ventilação mecânica***

A VM por pressão positiva intermitente induz alterações no volume pulmonar e na pressão intratorácica que produzem repercussões hemodinâmicas. Com base nesta observação, feita há mais de meio século<sup>91</sup>, diversas pesquisas foram conduzidas para compreender este fenômeno em condições fisiológicas e diferentes condições patológicas. Apesar de não haver um consenso sobre todos os mecanismos relacionados a este processo, as alterações hemodinâmicas produzidas pela VM têm sido aplicadas no monitoramento hemodinâmico para condução de intervenções terapêuticas<sup>92</sup>.

Durante a VM, alguns mecanismos atuam ciclicamente sobre o VS. Para compreendê-los, é necessário considerar a circulação corpórea como sendo dividida entre compartimentos abdominal e torácico. No compartimento torácico, os lados direito e esquerdo do coração são considerados como dois órgãos, de tal modo que o fluxo sanguíneo suceda, ciclicamente, da veia cava extratorácica para o coração direito, seguindo aos capilares pulmonares, ao coração esquerdo e, da aorta intratorácica para a circulação extratorácica. O volume presente nos vasos torácicos, denominado volume sanguíneo central, constitui a reserva de enchimento para o ventrículo esquerdo (VE)<sup>93</sup>.

A insuflação pulmonar produzida durante a VM induz aumentos nas pressões alveolar (Palv) e pleural (Ppl), que comprimem as estruturas torácicas. Os capilares são particularmente sensíveis a essa compressão, sofrendo maior ou menor colapamento de acordo com seu estado de repleção<sup>30, 94</sup>. À insuflação mecânica, a alteração no gradiente de pressão entre o tórax e o abdômen reduz a pré-carga e aumenta a pós-carga em relação ao coração direito. Isso porque o aumento da Ppl faz com que o retorno venoso ao coração direito seja reduzido e, de acordo com o grau de colapamento da artéria pulmonar e dos capilares (pelo aumento da Palv acima da Ppl), o volume ejetado do ventrículo direito (VD) também possa ser restringido<sup>94-97</sup>. Enquanto isso, o mesmo aumento da Ppl aumenta a pré-carga e reduz a pós-carga do coração esquerdo, pois o colapamento dos capilares e da veia pulmonar impele o conteúdo circulatório contido naquela área às câmaras cardíacas esquerdas<sup>28, 94</sup>. A Ppl positiva reduz a pressão sistólica intracardíaca esquerda e a pressão transmural da porção intratorácica da aorta<sup>28, 94</sup>. Desta maneira, o favorecimento da circulação advinda do coração esquerdo induz aumento na pressão de pulso (PP) arterial mensurável sistemicamente<sup>30</sup>. Já durante a expiração ocorre queda nas Palv e Ppl o que reduz a diferença de pressão entre tórax e abdômen, bem como o estresse sobre todas as estruturas intratorácicas. Este processo favorece o aumento da pré-carga do coração direito e reduz sua pós-carga, devido à redução do impedimento do fluxo circulatório relacionado às câmaras cardíacas direitas. Neste período, alguns batimentos cardíacos são necessários para compensar a redução de fluxo capilar produzido durante a inspiração. Este fato aliado à queda na Ppl produz queda na pré-carga do coração esquerdo que, por sua vez, resulta em queda na PP arterial<sup>23, 28, 30, 31, 92, 94-97</sup>.

A intensidade da repercussão da VM sobre a hemodinâmica depende do estado volêmico do paciente. Em estados de hipovolemia há menor pressão intravascular e resistência à oscilação cíclica da Palv e Ppl, o que resulta em maiores gradientes de pressão e consequentes flutuações hemodinâmicas. Em contrapartida, em estados de normo ou hipervolemia há maior resistência do sistema circulatório a este fenômeno<sup>98</sup>. Tais oscilações hemodinâmicas associadas à VM já foram mensuradas e quantificadas por diferentes técnicas e índices, entre eles a variação na pressão sistólica (VPS) e seus componentes delta Up (dUp) e delta Down (dDown)<sup>22, 99-105</sup>, VPP<sup>10, 24, 25, 106-111</sup>, variação de volume sistólico (VVS)<sup>104, 112-115</sup>, variações do sinal pletismográfico<sup>116-118</sup>, variações na velocidade do fluxo aórtico<sup>119</sup>, alterações no diâmetro aórtico<sup>120</sup>, colapamento da veia

cava superior<sup>29</sup> e variações no diâmetro da veia cava inferior<sup>121</sup>, entre outros<sup>92, 122</sup>. Outros índices existem que podem ser mensurados na ausência da VM<sup>123, 124</sup>.

O consenso atual é que estudos destes índices, denominados *dinâmicos*, têm por objetivo principal prever a capacidade de haver um aumento significativo no DC em resposta à expansão volêmica, previamente à infusão dos fluidos (*i.e.*, responsividade à fluidoterapia ou ao desafio volêmico ou fluido-responsividade)<sup>23, 26, 92, 125</sup>. O racional para aplicação destes índices é baseado na curva de Frank-Starling, tendo-se em vista que esta curva estabelece a relação entre a pré-carga e o VS de acordo com a contratilidade cardíaca, e que compreende uma relação curvilínea individual para cada paciente, de acordo com seu estado fisiológico ou fisiopatológico. Ela é composta de uma parte ascendente que evolui a um plateau retilíneo, sendo a altura da inclinação que precede o plateau relacionada à função ventricular (*i.e.*, quanto maior a função ventricular, maior é a porção ascendente da curva; quanto menor, mais baixa é a curva). Assim, enquanto o coração opera na porção ascendente, um aumento em pré-carga resulta em aumento em VS e, quando opera próximo ao plateau, o coração não é capaz desta resposta<sup>23, 26</sup>.

Como o aumento do VS em resposta à fluidoterapia depende simultaneamente da pré-carga e da função ventricular, que é individual e variável, não é possível prever a responsividade ao desafio volêmico simplesmente pela determinação da pré-carga. Este é o principal motivo pelo qual as variáveis pressóricas e volumétricas convencionais, como a PVC, pressão de oclusão arterial pulmonar (POAP) e volume diastólico final (VDF), ditos *estáticos*, não se demonstraram sensíveis ou específicos na determinação da responsividade à fluidoterapia<sup>7, 26, 126</sup>. Outra limitação a ser considerada é o fato de que pode haver alterações na complacência cardíaca, de modo que a relação entre pressão e volume possa se modificar<sup>127</sup>. Em contraste, os índices *dinâmicos* têm por objetivo posicionar o paciente na sua curva individual, respeitando as condições particulares no momento da avaliação, para determinar se o paciente será ou não responsivo ao desafio volêmico<sup>9, 98, 126</sup>. Em repetidos estudos, os índices *dinâmicos* se provaram superiores aos *estáticos* para determinação de responsividade a fluidoterapia<sup>7, 9, 22, 25, 102, 128</sup>. Não obstante, eles não indicam pré-carga nem tampouco volume sanguíneo<sup>98</sup>.

O reconhecimento do valor de índices *dinâmicos* para determinação de responsividade à fluidoterapia está refletido no desenvolvimento de algoritmos que os calculam automaticamente em monitores comerciais<sup>92</sup>. Índices como VPS, VPP e VVS podem ser mensurados em pacientes mecanicamente ventilados, em tempo real e à beira-leito, por meio de um acesso arterial invasivo ligado a um monitor<sup>105, 107, 110, 111, 114</sup>.

### 2.4.1 Alterações ventilatórias na pressão arterial sistólica e pressão de pulso

Na década de 80 foi realizado um dos primeiros experimentos demonstrando que VPS traduz alterações na pré-carga<sup>22</sup>. Neste experimento, cães foram submetidos a hemorragia gradual e lenta de aproximadamente 30% do volume estimado, sendo o volume posteriormente retransfundido. Durante o protocolo experimental foram estabelecidas correlações entre VPS e seu componente dDown, grau de hipovolemia e alterações no DC. Outros estudos experimentais e clínicos se seguiram que estudaram VPS e seus componentes em diferentes situações hemodinâmicas, buscando determinar correlações destes índices ao estado volêmico, pré-carga e responsividade à fluidoterapia<sup>99, 100, 102, 129, 130</sup>.

A VPS é a diferença entre os valores máximo e mínimo da pressão sistólica durante um movimento ventilatório mecânico, que derivam das interações cardiopulmonares descritas previamente. O valor máximo da pressão sistólica é obtido durante a insuflação e o mínimo durante a expiração (figura 1). Após uma pausa expiratória ou breve desconexão do paciente do circuito mecânico, é possível determinar uma linha de referência. O ponto mais alto em relação a esta linha é denominado dUp enquanto o ponto mais baixo em relação a esta linha, dDown<sup>22</sup>. dUp reflete o aumento inspiratório na pressão sistólica, que resulta do aumento do VSVE e/ou do aumento na pressão aórtica extramural<sup>23</sup>. dDown reflete a queda expiratória no VSVE, que está intimamente relacionada à queda inspiratória no VS ventricular direito<sup>23</sup>. Em pacientes anestesiados e normotensos, VPS compreende valores de 8 a 10 mmHg, sendo 5 a 6 mmHg atribuídos ao dDown. Em pacientes hipovolêmicos, dDown pode chegar a 20 mmHg<sup>101</sup>. Observações quanto às limitações do VPS já foram feitas no final do século passado. Estas incluem ajustes na VM, como influência de alterações em volume corrente (Vt) e efeito da pressão expiratória final pulmonar (PEEP), da complacência abdominal e impossibilidade de interpretação dos dados na presença de arritmias<sup>101, 131</sup>. Na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), dUp pode aumentar discretamente e dDown pode até desaparecer pela relação entre VM, pré-carga e função cardíaca<sup>101, 131</sup>. dUp pode ficar negativo em caso de grave hipovolemia intratorácica, pneumotórax ou hiperinsuflação dinâmica<sup>131</sup>. Mesmo assim, VPS e dDown foram reconhecidos como valiosos para determinação de responsividade à fluidoterapia<sup>101, 102</sup>.

Em 1999 foi publicado um estudo que utilizou a VPP para avaliar responsividade a fluidoterapia e para antever efeitos hemodinâmicos da PEEP em pacientes com lesão

pulmonar aguda (LPA)<sup>106</sup>. A PP é definida como a diferença entre a pressão sistólica e a pressão diastólica do batimento anterior. Foi proposto que, para o cálculo da VPP, PP máxima (PPmax) e mínima (PPmin) fossem calculadas ao longo de um ciclo ventilatório, e expressas como uma porcentagem de acordo com a fórmula<sup>106</sup>:

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

Neste estudo, 14 pacientes com LPA foram submetidos a VM com pressão expiratória final zero (ZEEP) seguida de PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O. Nos que apresentaram queda em índice cardíaco (IC)  $\geq 10\%$  foi feito desafio volêmico de 500 mL de hidroxietilamida (HES) em 30 min. A queda no IC relacionada à PEEP apresentou alta correlação com o valor da VPP basal em ZEEP ( $r = 0,91, P < 0,001$ ) bem como com grau de alteração percentual em VPP ( $r = -0,79, P < 0,001$ ). Nos seis pacientes submetidos ao desafio com HES houve alta correlação entre alterações em IC e valor prévio da VPP ( $r = 0,97, P < 0,01$ ) e com o grau de alteração percentual em VPP ( $r = -0,85, P < 0,05$ )<sup>106</sup>.

Após este indício de que VPP seria uma boa ferramenta para avaliar responsividade à fluidoterapia, o mesmo grupo se aprofundou neste estudo<sup>10</sup>. Para tanto, 40 pacientes em sepse grave ou choque séptico, mecanicamente ventilados com Vt 8 a 12 mmHg, PEEP de  $7 \pm 4$  mmHg e razão inspiratória:expiratória (I:E) 1:3 a 1:2, foram submetidos a desafios volêmicos de 500 mL de HES 6%. Trinta e dois destes pacientes estavam recebendo suporte com agentes vasoativos. VPP, VPS, pressão arterial pulmonar (PAP), POAP e IC foram mensurados imediatamente antes e 30 min após o desafio volêmico, sendo responsividade à fluidoterapia determinada como aumento no IC em, pelo menos, 15%. A conclusão deste estudo foi de que o valor de VPP 13% diferenciou pacientes responsivos dos não-responsivos, com sensibilidade 0,94 e especificidade 0,90%. Ainda, VPP foi superior à VPS para este fim (áreas sob as curvas de características operacionais; ROC,  $0,98 \pm 0,03$  e  $0,91 \pm 0,04$ , respectivamente;  $P < 0,01$ ), enquanto pressão atrial direita (PAD) e POAP não apresentaram habilidade de predição (áreas ROC,  $0,51 \pm 0,12$  e  $0,40 \pm 0,09$ , respectivamente). Foi observada, adicionalmente, uma forte correlação linear entre o valor basal da VPP e o aumento em IC, de modo que quanto maior a VPP, maior o aumento em IC em resposta à fluidoterapia ( $R^2 = 0,85, P < 0,001$ ). Para VPS esta correlação foi discretamente menor ( $R^2 = 0,69, P < 0,001$ ). Reduções percentuais em VPP e VPS também se correlacionaram ao aumento percentual em IC ( $R^2 = 0,72$  e  $0,64$ , respectivamente). A superioridade de

índices *dinâmicos* sobre *estáticos* e da VPP sobre outras variáveis dinâmicas em prever a responsividade a fluidoterapia foi reforçada recentemente em uma análise sistemática<sup>11</sup>.

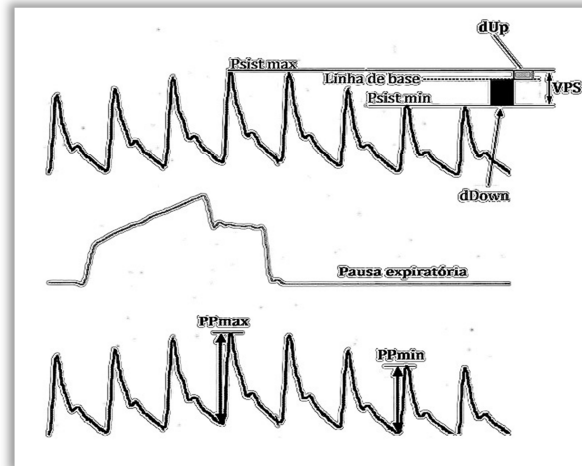


Figura 1. Representação artística de traçados de pressão arterial em relação ao aumento e diminuição da pressão de vias aéreas durante a ventilação mecânica (traçado central) para cálculos da variação da pressão sistólica (VPS, topo) e variação da pressão de pulso (abaixo); Psist, pressão sistólica; PP, pressão de pulso; max, máxima; min, mínima; VPS, variação da pressão sistólica; dUp, componente delta up; dDown, componente delta Down (adaptado de<sup>23</sup>)

A VPP foi adicionalmente avaliada em outras circunstâncias clínicas e experimentais. Em um estudo experimental, VPP, DC, VS, FC, PAM, PVC, POAP e resistência vascular sistêmica (RVS) foram mensuradas em porcos submetidos a hemorragia gradual, em alíquotas de 5% a 10% da volemia estimada, até a exsanguinação. De todos os parâmetros, VPP foi o único que apresentou alteração significativa em resposta à hemorragia inicial de 5%, com aumento de  $6,1 \pm 3,3\%$  a  $19,4 \pm 4,2\%$ . ( $P < 0,05$ ). VPP também demonstrou maior correlação com perda sanguínea ( $R^2 = 0,78$ ,  $P < 0,0001$ )<sup>132</sup>. Outro estudo recentemente publicado pelo mesmo grupo, reproduzindo o mesmo protocolo de hemorragia, observou que alterações hemodinâmicas precederam alterações na microcirculação, mensurada por fluxometria jejunal por laser-Doppler, e na tensão de oxigênio tecidual, mensurada por eletrodos tipo Clark, inseridos nas paredes do jejuno e do cólon, no fígado e no tecido subcutâneo. À hemorragia de 5%, VPP aumentou de  $6,1 \pm 3,0\%$  para  $20,8 \pm 2,7\%$ . À perda de 10%, houve alterações em PAM, PAP e POAP. Somente a partir da perda de 20% da volemia estimada houve alterações em DC, microcirculação jejunal e tensão de oxigênio<sup>133</sup>. Em um modelo distinto de choque hemorrágico em porcos (PAM 40 mmHg por 60 min) seguido de ressuscitação com HES 6% a 80 mL/kg/h, duas metas foram comparadas:



obtenção de valores basais de VPP ou do índice diastólico final ventricular direito, mensurado por cateter arterial pulmonar (CAP). Ressuscitação guiada por VPP requereu menos tempo e volume, sem que houvesse diferença significativa em SvO<sub>2</sub> e índice de DO<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>I) entre grupos após uma hora de manutenção e mais uma hora de observação<sup>25</sup>. Os efeitos da hipovolemia absoluta e relativa sobre a VPP também foram comparados, experimentalmente, em coelhos<sup>134</sup>. Neste protocolo, um grupo de cinco animais foi submetido à hemorragia de 50% do volume estimado, em alíquotas de 10%, na taxa de 5 mL/min. Um segundo grupo de cinco animais foi submetido a infusão de nitroprussiato de sódio, titulada para atingir a PAM média obtida a cada etapa do grupo anterior. Em ambos os grupos o aumento em VPP foi significativo apenas a partir do tempo equivalente à remoção de 30% da volemia estimada, sem diferença entre grupos.

Um estudo clínico, prospectivo e randomizado foi realizado com 33 pacientes, submetidos a intervenção cirúrgica abdominal seguida de internação em UTI<sup>24</sup>. Pacientes foram divididos em grupo controle, que recebeu apenas o tratamento padrão da instituição, e grupo intervenção que, além do tratamento padrão, recebeu alíquotas adicionais de HES 6% para manter VPP ≤ 10% durante a anestesia. Ventilação consistiu em Vt 9 mL/kg e frequência de 13 mrm. Durante o período anestésico, pacientes do grupo controle receberam volume total de 7 ± 2 mL/kg de cristalóides enquanto os do grupo de intervenção receberam 21 ± 8 mL/kg de cristalóides + HES ( $P < 0,0001$ ). Após 24 horas na UTI, pacientes do grupo intervenção apresentaram lactato sérico inferior (0,7 ± 0,8 vs 1,9 ± 1,1 mmol/L,  $P < 0,01$ ) e requereram menos suporte com vasoativos ( $P < 0,05$ ). Adicionalmente, o grupo intervenção apresentou menor incidência de complicações pós-cirúrgicas (41% vs. 75%,  $P = 0,049$ ) e menores períodos de permanência na UTI ( $P = 0,014$ ) e no hospital ( $P = 0,024$ ).

#### ***2.4.2 Cuidados e limitações para o emprego da VPP***

Para o correto emprego e adequada interpretação de alterações relacionadas à VPP, é necessário considerar uma série de fatores simultaneamente, que vão além de alterações no VSVE. Primeiro, é indispensável reconhecer as limitações inerentes à aquisição da VPP, que requer monitoração específica, acesso arterial invasivo e VM intermitente por pressão positiva, sem qualquer esforço inspiratório ou expiratório do paciente<sup>23, 98, 127, 135, 136</sup>. A alteração da Ppl depende tanto do Vt quanto da complacência pulmonar e da parede torácica<sup>98, 136</sup>. O ritmo cardíaco também é importante, pois, durante

arritmias, variações em VSVE que refletem sobre a pressão arterial não decorrem de alterações induzidas pela VM<sup>23, 98</sup>. Todos os fatores que venham a influir sobre a interação cardiopulmonar precisam ser considerados, particularmente em relação aos gradientes de pressão intratorácicos e tóraco-abdominais, conforme vem sendo demonstrado em estudos recentes. Infelizmente a comparação entre estudos é dificultada pelas diferentes condições apresentadas por cada um, como o método utilizado para definir um “aumento significativo em função cardíaca” (e.g., 10%, 11% ou 15% em DC, VS, índices correspondentes ou correlações, obtidos por termodiluição, termodiluição transpulmonar, ecocardiografia transesofágica ou transtorácica), quantidade e taxa de administração de fluidos, método e momento para mensuração da VPP, entre outros<sup>7, 11, 127, 137-139</sup>. Ainda assim cada estudo contribui para a compreensão da aplicabilidade e dos limites em relação ao emprego da VPP e de outras variáveis *dinâmicas* para a determinação de responsividade à fluidoterapia.

Para a determinação do valor de VPP como preditor de responsividade a um desafio volêmico, é necessário considerar as condições específicas sob as quais cada análise foi realizada. Configurações da VM e o quadro clínico podem interferir diretamente no valor de corte e na confiabilidade da VPP.

Alterações cíclicas na pressão intratorácica, induzidas pelo  $V_t$ , precisam ser capazes de induzir variações no retorno venoso, circulação pulmonar e preenchimento ventricular esquerdo<sup>9, 140</sup>. Um estudo comparando desafios volêmicos em 60 pacientes críticos, durante VM com diferentes  $V_t$ s, concluiu  $V_t$  teria que ser de pelo menos 8 mL/kg para haver um bom desempenho da VPP na predição de responsividade à fluidoterapia<sup>9</sup>. Neste estudo clínico, VPP 12% apresentou sensibilidade 0,88 e especificidade 0,89 em prever a responsividade, quando pacientes foram ventilados com pelo menos 8 mL/kg. Quando ventilados com  $V_t$  inferior a este limite, sensibilidade caiu para 0,39 e especificidade a 0,65. Por outro lado, no grupo ventilado com baixo  $V_t$ , quando o valor de corte de VPP foi reduzido a 8%, sensibilidade subiu para 0,66 e especificidade a 0,65<sup>9</sup>. Assim, para cada  $V_t$  utilizado, o valor de corte de VPP que discrimina entre pacientes capazes ou não de responsividade à fluidoterapia pode ser diferente; com sensibilidade e especificidade diferenciados<sup>9</sup>.

Outro estudo clínico demonstrou que variações ventilatórias sobre o VSVE podem ser influenciadas pela frequência respiratória (FR) e que, nestas condições, índices de responsividade à fluidoterapia podem ser dissociadas entre o VD e VE<sup>141</sup>. Possivelmente, o tempo de trânsito pulmonar torna-se proporcionalmente longo em

relação ao ciclo ventilatório, de modo que a pré-carga ventricular esquerda não apresente variações relevantes<sup>141</sup>.

A PEEP tem por função manter os pulmões abertos e, por aumentar a pressão intratorácica quando o tórax está íntegro, esta estratégia reduz a pré-carga cardíaca direita, pelo aumento na Ppl, e aumenta sua pós-carga, pelo aumento na pressão transpulmonar<sup>23, 142</sup>. Como mencionado, VPP já demonstrou capacidade de antecipar os efeitos hemodinâmicos da PEEP<sup>106</sup>. Outros estudos com VPP já foram realizados sob a PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O sem comprometer seu desempenho em prever responsividade ao desafio volêmico<sup>143, 144</sup>. Possivelmente seja possível determinar novos valores de corte para faixas de PEEP mais elevadas, devendo haver reavaliação de suas respectivas sensibilidades e especificidades. Já durante a toracotomia, a redução da pressão intratorácica torna os efeitos da VM menos pronunciados sobre variáveis *dinâmicas*<sup>127</sup>. A abertura da cavidade torácica aumenta a complacência torácica, reduz a VVS e aumenta a pré-carga cardíaca, induzindo o paciente à porção plana da curva de Frank-Starling<sup>23</sup>. A questão é se tais alterações tornam este paciente menos fluido-responsivo. Um estudo recente comparou o efeito de auto-ressuscitação, promovida pela manobra de elevação dos membros inferiores, em 14 pacientes, sobre VPP e VVS antes e depois da realização de esternotomia<sup>145</sup>. As correlações entre alterações em DC e nos índices *dinâmicos* foram altas previamente à abertura torácica, mas baixas após a toracotomia<sup>145</sup>. Outro estudo clínico avaliou VPP e VVS em três tempos: após realização de toracotomia com pericardiotomia, remoção de 500 mL de sangue em 10 min e infusão de 500 mL de HES 6% em 10 min<sup>146</sup>. Os autores concluíram que, apesar dos valores de referência serem menores do que em condições de tórax fechado, houve boa correlação entre alterações em índices *dinâmicos* e em IC<sup>127</sup>.

Aumento de pressão intra-abdominal pode também interferir nos gradientes de pressão que influem sobre o VSVE por induzir compressão da veia cava inferior, causando impedimento do retorno venoso mecanicamente<sup>143</sup>. Uma grande tensão abdominal produz queda na complacência da parede torácica e, nestas condições, Ppl é mais afetada por um determinado Vt<sup>136</sup>.

Em um estudo experimental em porcos ventilados com Vt 10 mL/kg e PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O, pneumoperitônio com pressão 25 mmHg produziu aumento significativo em VPP, de  $12,8 \pm 3,5\%$  para  $22,0 \pm 8,2\%$  ( $P=0,003$ )<sup>143</sup>. Após um desafio volêmico de 1000 mL HES 6%, em 10 min, sem pneumoperitônio, VPP reduziu para  $7,4 \pm 1,6\%$  e, sob pneumoperitônio, aumentou para  $15,7 \pm 4,5\%$ . Assim, o desafio volêmico reduziu VPP

significativamente tanto na ausência ( $P < 0,001$ ) como na presença ( $P = 0,003$ ) de pneumoperitônio. Enquanto isso, DC não se alterou significativamente ao aumento da pressão intra-abdominal, mas aumentou em resposta à fluidoterapia quando comparado tanto na ausência de pneumoperitônio ( $P = 0,0002$ ) quanto em sua presença ( $P = 0,003$ ). Desta maneira, alterando-se o valor de corte da VPP sob condições de pneumoperitônio, foi possível estabelecer responsividade à fluidoterapia com base em VPP. Sob pressão abdominal normal,  $VPP \geq 11,5\%$  teve sensibilidade 0,87 e especificidade 0,83 em prever aumento do VS em, pelo menos, 15%. Já sob pneumoperitônio, o valor de corte da VPP para indicar responsividade subiu para  $\geq 20,5\%$ , sendo as áreas sob as curvas ROC semelhantes (médias 0,92 vs. 0,89, respectivamente). Outro estudo experimental com porcos ventilados com  $V_t 13 \pm 1$  mL/kg, ZEEP, fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) 0,4 e razão I:E, 1:2, mensurou índices *dinâmicos* em resposta ao desafio volêmico (RL 500 mL em 10 min), hemorragia (PAM 60 mmHg), e novo desafio volêmico, com e sem indução de pneumoperitônio a 30 mmHg<sup>147</sup>. Com pneumoperitônio,  $VPP \geq 41\%$  indicou corretamente fluido-responsividade mas o valor basal da VPP, sem pneumoperitônio, foi de  $23 \pm 9\%$ . Possivelmente estes valores seriam menores caso a  $V_t$  fosse menor, o que indica, novamente, a importância da configuração da VM, bem como o impacto de diferentes pressões abdominais sobre valores de índices *dinâmicos*<sup>147</sup>.

Dada a relação dos índices *dinâmicos* com o tônus vascular, complacência vascular dos pacientes também deve ser considerada. Pacientes com doenças vasculares que reduzam a complacência podem apresentar grandes oscilações na pressão arterial em resposta a pequenas alterações cíclicas no VSVE<sup>98</sup>. Semelhantemente, em sistemas complacentes, grandes alterações cíclicas no VSVE podem resultar em pequenas oscilações na pressão. A primeira condição é muito observada em pacientes idosos, enquanto a segunda já foi demonstrada em crianças<sup>23, 148</sup>. A complacência pode variar entre pacientes ou no mesmo paciente ao longo do tempo, de acordo com alterações fisiopatológicas ou pelo uso de fármacos<sup>138</sup>.

Um estudo recente buscou avaliar uma série de variáveis *dinâmicas* em crianças anestesiadas<sup>148</sup>. Para tanto, 30 crianças, divididas em 2 faixas etárias (0 a 6 anos e 6 a 14 anos de idade), foram avaliadas imediatamente após a indução anestésica mas antes do início da intervenção cirúrgica. A VM consistiu em  $V_t 10$  mL/kg, PEEP 0 a 2 cmH<sub>2</sub>O, FR compatível com a idade. Um cateter foi inserido na artéria radial para monitoração invasiva da pressão arterial. Responsividade à fluidoterapia foi determinada por um

aumento  $\geq 15\%$  no integral velocidade-tempo aórtico, mensurado por ecocardiografia transtorácica (TTE), após um desafio de 20 mL/kg de solução fisiológica em 15 min. O estudo concluiu que variáveis *dinâmicas* invasivas e não-invasivas derivadas da pressão arterial e curvas pletismográficas não foram capazes de prever responsividade ao desafio volêmico nestes pacientes, mas que variações ventilatórias na velocidade de pico do fluxo aórtico (dVpeak) foram eficientes para este fim nas condições do estudo. Possivelmente, tal observação está relacionada à maior complacência vascular em crianças. Em relação às crianças de 0 a 6 anos, a área sob a curva ROC para VPP foi 0,52 (IC95%, 0,29-0,76) quando automaticamente calculado e 0,71 (IC95%, 0,47-0,89) quando manualmente calculado. dVpeak foi 1,0 (IC95%, 0,82-1,00). Nas crianças de 6 a 14 anos, áreas sob as curvas ROC foram 0,60 (IC95%, 0,29-0,86) para ambos os cálculos manual e automático da VPP e 1,0 (IC95%, 0,73-1,00) para dVpeak<sup>148</sup>.

Além da possibilidade de interferirem na repercussão hemodinâmica do volume ejetado pelo VE, mecanismos para interferência de agentes vasoativos em relação à VPP não foram inteiramente elucidados. Um estudo experimental em cães induziu hemorragia de 35 mL/kg em 30 min e efetuou terapia com norepinefrina (NE) até atingir o valor da PAM basal<sup>149</sup>. O choque hemorrágico reduziu o DC de  $4,68 \pm 3,30$  a  $1,98 \pm 0,96$  L/min ( $P < 0,05$ ) e a infusão de NE induziu aumento significativo em relação ao momento do choque, porém permanecendo inferior ao nível basal (valores exatos não revelados). Enquanto isso, VPP aumentou significativamente em resposta à hemorragia (de  $12 \pm 9\%$  a  $28 \pm 11,5\%$ ,  $P < 0,001$ ) e, após a NE, reduziu a níveis basais ( $14,5 \pm 6,2\%$ ), apresentando diferença estatística apenas em relação aos valores relacionados ao choque hemorrágico. Correlação com índice de volume sistólico (IVS) foi  $R^2 = -0,71$  ( $P < 0,001$ ). POAP e PAD não apresentaram alterações relevantes. Neste estudo, não foi possível estabelecer se a redução da VPP em resposta à NE ocorreu secundariamente à transformação de volume não-estressado em estressado e/ou se envolveu alterações no tônus vascular (*i.e.*, complacência e elastância)<sup>127, 149</sup>. Importantes observações incluem o fato de que cães não foram esplenectomizados e que o Vt não foi revelado.

A determinação de responsividade à fluidoterapia é de especial interesse em pacientes com LPA e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Se por um lado a hipovolemia pode produzir instabilidade hemodinâmica, agravar inflamação e promover falência orgânica, o excesso de fluidos também é nocivo pela maior permeabilidade vascular, que pode exacerbar edema pulmonar, prejudicar trocas gasosas e prolongar o tempo de VM<sup>14, 150</sup>. Também importante para tratamento e mesmo prevenção de

LPA/SARA são as estratégias ventilatórias, que incluem baixo  $V_t$ , alta FR e PEEP<sup>151, 152</sup>. Nesta situação, a PEEP é utilizada para aumentar a capacidade residual funcional pulmonar por distender áreas não lesionadas. No entanto, a PEEP pode contribuir para o aumento da pós-carga do VD e redução da pré-carga esquerda, aumentando a variação ventilatória em VSVE e pressão arterial<sup>106, 153, 154</sup>. Também associado à SARA está a ocorrência de *cor pulmonale* agudo, cuja incidência também vêm sendo reduzida pela utilização de menores  $V_t$ s e limitação de pressões de vias aéreas<sup>153</sup>. Já foi proposto que, para o tratamento de *cor pulmonale* agudo secundário à SARA, é necessário avaliar se a VM produz estiramento pulmonar suficientemente baixo, com a manutenção da pressão de plateau  $\leq 30$  mmHg e PEEP reduzida. A FR também deve ser suficientemente baixa para não produzir PEEP intrínseco. Na persistência de hipoxemia, posicionamento em prona deve ser considerado<sup>153</sup>.

Já foi apontado que o  $V_t$  é o principal determinante das alterações ventilatórias na Ppl e pré-carga cardíaca, responsáveis pela VPP associada à posição pré-carga dependente na curva de Frank-Starling<sup>9, 14, 23, 34, 154</sup>. Quando  $V_t$  é reduzida, para limitar a pressão de plateau nas vias aéreas e proteger o pulmão contra o risco de LPA induzida pela VM, é possível que se aumente a incidência de resultados falso-negativos (FN) da VPP, significando que, se o  $V_t$  é baixo demais para induzir VPP, o paciente pode ser fluido-responsivo, mas a VPP pode não indicar este fato corretamente<sup>9, 14, 23</sup>. Em um estudo, 22 pacientes com SARA foram ventilados por pressão, sendo a pressão de pico inspiratória ( $P_{pico}$ ) média de  $34,2 \pm 4,9$  cmH<sub>2</sub>O, para obtenção de  $V_t$   $6,4 \pm 0,7$  mL/kg (5,3 a 8,3 mL/kg), PEEP 2 cmH<sub>2</sub>O acima do ponto de inflexão mínimo, determinado pela manobra de pressão-volume ( $14 \pm 1,4$  cmH<sub>2</sub>O; 12-17 cmH<sub>2</sub>O) e FR  $24 \pm 3$  mrm. Quinze deles recebiam suporte vasoativo ou inotrópico no momento do estudo. Estes pacientes foram submetidos ao desafio volêmico de 500 mL de HES, a 10 mL/kg/h, e responsividade foi definida como  $IC \geq 15\%$ <sup>154</sup>. Nas condições deste estudo, o valor de corte de VPP 11,8% demonstrou sensibilidade 0,68 e especificidade 1,0 (área sob a curva ROC, 0,77). Empiricamente foi demonstrado que, em pacientes com SARA ventilados com baixo  $V_t$  e alta PEEP, um VPP elevado foi altamente preditivo de fluido-responsividade, embora um valor baixo não excluísse esta possibilidade<sup>14</sup>, mas a falta de alguns dados e suspeitas de má-interpretação de resultados deixou dúvidas sobre a real eficácia da VPP em situações como a descrita<sup>34, 155-157</sup>.

O real valor da VPP em condições de LPA/SARA, de acordo com diferentes configurações na VM, também já foi questionado em outras publicações<sup>34, 137, 158, 159</sup>. Os

argumentos principais defendem que, ao contrário de pacientes com pulmões normais, pacientes com LPA/SARA apresentam queda na complacência pulmonar que, por vezes, está também associada à queda na complacência da parede torácica. É possível que uma queda na complacência pulmonar interfira com a transmissão de pressões de vias aéreas ao espaço pleural<sup>158</sup>. Por outro lado, em caso de queda na complacência torácica, é possível que mesmo pequenas alterações ventilatórias possam induzir variações na pressão pulmonar<sup>137, 138, 159</sup>. Outra preocupação é que a utilização de Vt baixo requer aumento da FR, que resulta em um menor número de batimentos cardíacos a cada movimento ventilatório, podendo reduzir a sensibilidade e especificidade da VPP<sup>34, 159</sup>.

Um estudo experimental submeteu porcos a LPA/SARA por lavagem pulmonar e em seguida realizou hemorragia de 40% da volemia estimada. Valores de VPP foram auferidos ao Vt 10 mL/kg e FR de 15 mrm e ao Vt de 6 mL/kg e FR de 15 e 25 mrm<sup>159</sup>. Um grupo controle sofreu o mesmo protocolo exceto pela lavagem pulmonar. Os autores concluíram que VPP foi confiável em indicar hipovolemia grave, em porcos com pulmões saudáveis, independentemente de Vt ou FR. Já em porcos com LPA/SARA experimental, VPP foi válida como indicador de hipovolemia grave apenas em Vt 10 mL/kg, sendo menos sensível à Vt de 6 mL/kg. Outro estudo em porcos também produziu LPA/SARA por lavagem pulmonar seguida de hemorragia de 30% da volemia estimada e comparou diferentes estratégias ventilatórias: (1) Vt 15 mL/kg com PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O, (2) Vt 8 mL/kg com PEEP 13 cmH<sub>2</sub>O, (3) Vt 6 mL/kg com PEEP 13 cmH<sub>2</sub>O. Estes autores também observaram a grande influência do Vt sobre variáveis *dinâmicas* demonstrando que, em condições de baixo Vt, as variáveis também foram menos eficientes em determinar hipovolemia<sup>144</sup>.

Outra pesquisa clínica multicêntrica recente avaliou 65 pacientes com SARA, submetidos a infusão de 500 mL de gelatina modificada em 30 min, e responsividade foi determinada como aumento em DC  $\geq$  10% e 15%<sup>34</sup>. Pacientes foram ventilados com PEEP  $8,5 \pm 3,2$  cmH<sub>2</sub>O e Vt  $6,9 \pm 0,95$  mL/kg, FR  $24 \pm 6$  mrm. Apesar de tentar indexar valores de VPP, analisar diferentes valores de corte de VPP para fluido-responsividade ou identificar subgrupos com melhor desempenho, os autores concluíram que VPP não foi eficiente em diferenciar fluido-reponsividade. O melhor valor de corte obtido foi de 5%, com sensibilidade 0,76 (IC95%, 0,53 a 0,92) e especificidade 0,80 (IC95% 0,65 a 0,90). A área sob a curva ROC foi 0,75 (IC95%, 0,62 a 0,85). Com base neste e outros estudos semelhantes, foi possível confirmar que o determinante principal para alterações ventilatórias em Ppl é o Vt (e não pressão de vias aéreas) e que o Vt baixo e baixa razão

FC:FR reduzem o desempenho da VPP em prever responsividade à fluidoterapia<sup>34</sup>. Por estes motivos, os autores defenderam que a estratégia ventilatória protetora empregada em pacientes com SARA, especialmente em relação ao baixo Vt, não produz alterações suficientes na pressão intratorácica para tornar VPP confiável, apesar das demais alterações em complacência estática (Cstat; *i.e.*, complacência total pulmonar e de parede torácica) induzidas pela SARA<sup>34</sup>.

Disfunção ventricular direita secundária quadros pulmonares é uma ocorrência comum em medicina intensiva e tal fato pode limitar o emprego da VPP e de outras variáveis *dinâmicas* na predição de responsividade à fluidoterapia<sup>30</sup>. *Cor pulmonale* agudo é definido como um aumento repentino na pós-carga do VD sendo as condições clínicas mais comuns para este quadro a embolia pulmonar maciça e SARA<sup>153</sup>. Como resultado, há sobrecarga sistólica e diastólica do VD pelo impedimento da ejeção de seu conteúdo. A sobrecarga sistólica está associada à discinesia septal e a sobrecarga diastólica ao aumento da câmara ventricular direita<sup>153, 160</sup>. No entanto, a hipovolemia influencia dimensões ventriculares de modo que deve ser corrigida para permitir adequada avaliação<sup>153</sup>. Na SARA, os fatores que produzem sobrecarga sistólica do VD incluem o aumento de pós-carga pela VM e a oclusão do leito arterial pulmonar distal por obstrução microvascular<sup>160</sup>. Mesmo assim, um estudo não identificou *cor pulmonale* agudo associado à SARA como uma ocorrência frequente<sup>160</sup>. Neste estudo, apenas 17 de 196 pacientes com SARA apresentaram um padrão claramente reconhecível por ecocardiografia 2D<sup>160</sup>. A prática mais recente de se utilizar Vts mais baixos em casos de SARA também foi associada à queda na incidência de *cor pulmonale* agudo<sup>14</sup>. No entanto, outro estudo mais recente em um centro de referência para tratamento de SARA, na Alemanha, demonstrou que hipertensão pulmonar (HP) é comum em pacientes com SARA<sup>161</sup>. De 103 pacientes com SARA avaliados, 95 apresentaram HP dos quais 16 apresentaram grau leve, 72 grau moderado (PAP média; PAPm > 30 mmHg) e 7 grau elevado, de acordo com mensuração pelo CAP. A média para PAPm destes pacientes foi  $35,4 \pm 8,8$  mmHg. Das 37 mortes durante o período do estudo, 11 (29,7%) foram por falência ventricular direita, o que constituiu a 2ª causa mais comum, atrás de falência de múltiplos órgãos (n=19, 51,3%).

A possibilidade de um valor de VPP elevado não indicar fluido-reponsividade já foi observada e discutida no passado<sup>10, 23, 28-33</sup>. Um ventrículo insuficiente é mais sensível a alterações em pós-carga do que um ventrículo saudável<sup>23</sup>. As variações na pressão sistêmica associadas à fluido-responsividade são amplamente dependentes da influência



da VM sobre o coração direito. Por este motivo, uma alteração aguda em relação à pós-carga do coração direito pode induzir alterações na variação da pressão sistêmica não-associadas à fluido-responsividade<sup>23, 29, 31-33, 93</sup>. Tal alteração pode estar associada à insuficiência sistólica do VD e/ou a um aumento proeminente na resistência pulmonar vascular (RVP) que provoque uma condição aonde o volume ejetado pelo VD seja incapaz de atravessar a circulação pulmonar para corrigir o déficit no VE<sup>30</sup>.

Um estudo recente buscou avaliar a incidência de resultados falso-positivos (FP) relacionados a uma VPP de 12%, em pacientes internados por mais de 24 horas em uma UTI<sup>31</sup>. Desafio volêmico consistiu em um *bolus* de 500 mL de gelofusina 4%, realizado em 30 min, de acordo com avaliação clínica. Responsividade à fluidoterapia foi determinada como aumento em VS > 15%, avaliado por meio de TTE. A função do VD foi avaliada por TTE com Doppler para mensurar a velocidade máxima do movimento anular tricúspide durante a sístole (Sta). Dos 35 pacientes incluídos na avaliação, 23 foram classificados como responsivos à fluidoterapia. VPP ≥ 12% revelou uma taxa de 34% de resultados FP. Entre pacientes responsivos e não-responsivos, não houve diferença em Vt (responsivos, 7,1 ± 1,3; não-responsivos, 6,6 ± 0,9 mL/kg; P=0,35), PEEP (ambos, 5 ± 2 mmHg, P=0,52), ou valor basal da VPP (responsivos, 19 ± 8%; não-responsivos, 17 ± 6%; P=0,60). Contudo, o valor da VPP nos não-responsivos não se alterou significativamente enquanto nos responsivos a queda foi evidente, para valores da VPP 11 ± 6%. A pressão de plateau também foi maior entre os não-responsivos, embora tenha havido grande sobreposição dos valores e nenhum sinal de *cor pulmonale* tenha sido efetivamente observado (responsivos, 21 ± 6; não-responsivos, 26 ± 8 mmHg; P=0,05). Contudo, os 2 pacientes com SARA foram não-responsivos. Os autores concluíram que Sta < 0,15 m/s foi satisfatório em detectar pacientes FP com VPP ≥ 12% e que, portanto, ecocardiografia poderia ser útil na distinção de pacientes FP previamente à realização da reposição volêmica.

Um estudo prévio a este já havia observado resultados FP em pacientes com VPP > 12%<sup>29</sup>. Neste estudo, 66 pacientes críticos, incluindo 48 com LPA e 18 com SARA, foram ventilados com Vt 6 a 10 mL/kg, PEEP 5 a 7 cmH<sub>2</sub>O e FR 15 mrm. Após um desafio volêmico de 10 mL/kg de HES, em 30 min, pacientes foram classificados entre responsivos (n=20) ou não-responsivos (n=46), com base em um aumento em IC > 11%, mensurado por ecocardiografia transesofágica (TEE). Não foi destacada a responsividade em relação a pacientes com SARA mas, em oito casos, o valor de corte da VPP 12% classificou pacientes erroneamente sendo dois FN e seis FP. Entre os FP, três

apresentaram aumento exacerbado na PP durante a inspiração (*i.e.*, “efeito dUp”<sup>138</sup>) e os outros três apresentaram sinais de *cor pulmonale*. Nesta avaliação, VPP 12% teve sensibilidade 0,90 e especificidade 0,87, mesmo com Vts abaixo de 8 mL/kg.

O aumento de dUp depende da quantidade de sangue espremida da circulação pulmonar ao VE. Por este motivo, um aumento agudo e proeminente em dUp pode indicar ICC ou hipervolemia extrema<sup>138</sup>. VPP também engloba os efeitos de dUp e dDown. Na ICC, um *bolus* realizado em um paciente hipovolêmico pode reduzir dDown e aumentar dUp simultaneamente, de modo que VPP não se altere significativamente<sup>138</sup>.

A hipótese de que VPP seria incapaz de prever responsividade a fluidoterapia em pacientes hipertensão arterial pulmonar foi também pesquisada experimentalmente e clinicamente, pelo mesmo grupo. No estudo experimental, cinco porcos foram submetidos a um protocolo complexo de pré-ressuscitação, endotoxemia, hemorragia e ressuscitação novamente. Um grupo controle de sete animais foi submetido apenas ao sangramento, transfusão e ressuscitação volêmica. Animais foram ventilados com Vt 10 mL/kg e PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O. Apesar de inúmeras críticas feitas em relação ao método e às deduções a partir dos resultados obtidos<sup>162</sup>, os autores concluíram que, enquanto VPP permaneceu um índice confiável em condições de hemorragia (área sob curva ROC, 0,79; IC95%, 0,66 a 0,92; VPP ideal, 9%), ele perdeu o seu valor nos animais submetidos a endotoxemia (área sob curva ROC, 0,64; IC95%, 0,51 a 0,78; VPP ideal, 12%)<sup>32</sup>.

O estudo clínico deste grupo incluiu 15 pacientes em pós-operatório cardíaco, com histórico de infarto do VD, falência ventricular direita ou PAP  $\geq$  40 mmHg, conforme estimado por ecocardiografia pré-operatória, e sete pacientes em choque séptico, mecanicamente ventilados com Vt 8 a 10 mL/kg e PEEP 5 a 10 cmH<sub>2</sub>O<sup>33</sup>. Expansão volêmica consistiu em 200 mL de HES 6% em 10 min, sendo realizada a critério do clínico responsável. A observação de que VPP não foi capaz de prever responsividade à fluidoterapia nas condições clínicas apresentadas foi reforçada neste estudo, sendo a área sob a curva ROC na população geral = 0,56 ( $P > 0,05$ ). Apesar de não haver significância, o melhor valor de corte para VPP foi 21%. Os autores reportaram que valores de VPP permaneceram altos em pacientes não-responsivos.

Em conjunto, estes estudos demonstram que mais pesquisas são necessárias para explorar o desempenho da VPP em prever responsividade à fluidoterapia, em diferentes condições fisiopatológicas.

# **MÉTODOS**

### 3. MÉTODOS

Este estudo foi realizado no período de 2008 a 2012 no Laboratório de Investigação Médica de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM/08, Anestesiologia, FMUSP), com colaborações do LIM/05, Depto. de Patologia, FMUSP e do Depto. de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP). O protocolo de pesquisa foi previamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa, CAPPesq, da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da FMUSP, Protocolo de Pesquisa n° 0349/08. O projeto recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP); processos 08/50063-0 e 08/50062-4.

#### 3.1 *Animais e anestesia*

Foram utilizados 51 suínos, jovens, fêmeas, da linhagem Agroceres (Large White x Landrace), peso  $28,1 \pm 2,6$  kg, provenientes de granjas de produção comercial de alto padrão sanitário, submetidos a jejum alimentar de 12 horas, com livre acesso a água.

Após pré-medicação com mistura de midazolam<sup>a</sup> (0,25 mg/kg) e cloridrato de S(+) cetamina<sup>b</sup> (5 mg/kg), por via intramuscular, a veia marginal da orelha foi cateterizada, com um cateter calibre 20G, para administração de medicamentos e de fluidoterapia de manutenção, composta por 5 mL/kg/h de solução de RL<sup>c</sup>, administrados por meio de bomba de infusão<sup>d</sup>. Decorridos 20 min, a indução anestésica foi realizada com propofol<sup>e</sup> (3-5 mg/kg) por via intravenosa, sendo os animais intubados com sonda oro-traqueal de diâmetro 6,5, com balão. A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano<sup>f</sup> 1,5% no ar expirado, com FiO<sub>2</sub> 50% em circuito com reinalação e monitoração com analisador de gases<sup>g</sup>.

Vinte minutos após anestesia, gasometria arterial foi avaliada como parte do critério de inclusão, sendo necessário que o animal apresentasse uma relação de pressão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) para FiO<sub>2</sub> mínima de 400.

---

<sup>a</sup> Dormium®, União Química, Embu-Guaçu, Brasil

<sup>b</sup> Ketamin-S(+), Cristália, Itapira, Brasil

<sup>c</sup> Viaflex® Solução Ringer lactato, Baxter Hospitalar Ltda, São Paulo, Brasil

<sup>d</sup> ANNE® Anesthesia infuser, Abbott Laboratories, Abbott Park, EUA

<sup>e</sup> Propovan®, Cristália, Itapira, Brasil

<sup>f</sup> Isoforine®, Cristália, Itapira, Brasil

<sup>g</sup> Primus® Dräger Medical GmbH, Lubeck, Alemanha

Bloqueio neuromuscular foi obtido com *bolus* de brometo de pancurônio<sup>h</sup> 0,1 mg/kg IV seguido de infusão contínua de 5 µg/kg/min IV, administrada por meio de bomba de infusão<sup>d</sup> durante todo o experimento, sendo os animais ventilados pelo ventilador componente do aparelho de anestesia, com Vt 8 mL/kg, PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O e FR inicialmente ajustada para manutenção de pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) entre 35 e 45 mmHg.

Durante todo o protocolo os animais foram mantidos em decúbito dorsal, com manutenção da temperatura central entre 37 a 39°C com auxílio de um colchão térmico<sup>i</sup>. Previamente ao preparo cirúrgico, os animais receberam 5 µg/kg de fentanil<sup>j</sup> IV, administrados lentamente, e lidocaína<sup>k</sup> 2% nos locais de incisão.

### 3.2 Preparo

Após posicionamento dos eletrodos cutâneos para monitoração eletrocardiográfica em monitor multiparamétrico<sup>l</sup>, realizou-se a tricotomia e antisepsia dos locais de acesso.

Um CAP<sup>m</sup> foi inserido por dissecação e flebotomia da veia jugular externa direita, sendo o sistema transdutor-registrador preenchido com solução fisiológica heparinizada e zerado à pressão atmosférica. O posicionamento do CAP foi determinado pelos traçados característicos das curvas de pressão, demonstrados no monitor multiparamétrico.

Em seguida, as artérias femorais esquerda e direita foram dissecadas para introdução, respectivamente, de uma sonda uretral n°8 e de um cateter de polietileno de calibre 5F, ambas em direção à aorta torácica. O cateter direito foi ligado ao monitor multiparamétrico através de um extensor preenchido com solução fisiológica estéril heparinizada para monitoração de pressão arterial invasiva. A cateterização arterial esquerda foi realizada para colheita de sangue arterial bem como para indução da hemorragia nos grupos pertinentes. A veia femoral direita também foi dissecada para introdução de uma sonda uretral n°8 para administração de fluidoterapia nos grupos pertinentes.

---

<sup>h</sup> Pancuron®, Cristália, Itapira, Brasil

<sup>i</sup> Medi-therm II, Gaymar Industries, Orchard Park, NY, EUA

<sup>j</sup> Fentanest®, citrato de fentalina, Cristália, Itapira, Brasil

<sup>k</sup> Xylestin® sem vasoconstrictor, Cristália, Itapira, Brasil

<sup>l</sup> Philips IntelliVue MP50 patient monitor, Philips Healthcare, Países Baixos

<sup>m</sup> Swan-Ganz CCO/SvO<sub>2</sub>/CEDV 774HF75, Edwards Lifesciences®, Irvine, EUA

Jejunotomia foi realizada por laparotomia, a partir de uma incisão mediana 2 cm cranialmente à cicatriz umbilical, para introdução de um cateter de tonometria<sup>n</sup>, sendo este ligado ao sistema de leitura<sup>o</sup> e a incisão fechada. Sondagem uretral foi realizada com uma sonda nº8 e um transdutor transesofágico<sup>p</sup> foi introduzido por via oral.

Finalmente, uma cinta de 16 eletrodos equidistantes foi posicionada na altura do 6º espaço intercostal (EIC) paraesternal e ligada ao protótipo do aparelho de tomografia por impedância elétrica (EIT) para fins de pesquisa em monitoração pulmonar<sup>q</sup>, sendo o primeiro eletrodo posicionado imediatamente à esquerda do esterno e os demais numerados sequencialmente pelo lado esquerdo do tórax. Um eletrodo de eletrocardiografia foi posicionado na região mesogástrica esquerda e ligado ao sistema, composto adicionalmente por um computador<sup>r</sup> com *software*<sup>s</sup> para avaliação dos dados (figura 2).

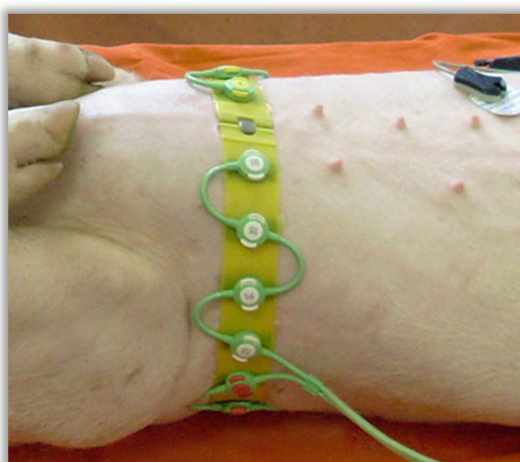


Figura 2. Fotografia do animal com a cinta para mensuração de alterações na impedância elétrica ventilatória e eletrodo de referência em região abdominal

### 3.3 Delineamento experimental

Após o preparo, três manobras de recrutamento consecutivas foram realizadas, com insuflação sustentada à pressão de 20 cmH<sub>2</sub>O por 30 segundos seguidos de intervalos de 30 segundos com ventilação normal. Após este procedimento, foi permitido

<sup>n</sup> TRIP® Tonometric Catheter 16F, Tonometrics Division, Helsinki, Finlândia

<sup>o</sup> TONOCAP® Datex-Engstrom Division, Helsinki, Finlândia

<sup>p</sup> Philips Omniplano 7,5/5,0 MHz; EnVisor C HD v. C.1 Philips Ultrasound, Inc., Bothell, EUA

<sup>q</sup> Dräger and Siemens Company Electrical Impedance Tomograph, EIT Evaluation Kit Software 3.n for Regional Lung Monitoring, Dräger Medical AG, Lubeck, Alemanha

<sup>r</sup> HP omnibook xe4500, Hewlett-Packard com OS Microsoft Windows XP®

<sup>s</sup> DrägerEIT.exe versão 3.n e EIT SystemCheck.exe, Dräger Medical AG, Lubeck, Alemanha

um período de estabilização de 30 min, durante o qual foi realizado o sorteio do protocolo entre os 6 grupos experimentais, a saber:

- *Sham* (n=8): animais submetidos a anestesia, VM, preparo cirúrgico e monitoramento nos tempos determinados
- *LPS* (n=8): animais submetidos a endotoxemia com lipopolissacáride (LPS) de *Escherichia coli* O111:B4<sup>t</sup>, diluído em solução fisiológica<sup>u</sup> a 100 µg/mL e administrado em doses decrescentes, conforme protocolo adaptado de Lipcsey e cols.<sup>163</sup>. Brevemente, animais receberam infusão de 4 µg/kg/h de LPS IV por 80 min seguida de 0,5 µg/kg/h por 60 min e, por fim, 0,07 µg/kg/h por mais 120 min, com auxílio de bomba de infusão<sup>v</sup>.
- *Hemo* (n=8): animais submetidos à hemorragia de 50% do volume de sangue estimado (*i.e.*, 76 mL/kg<sup>164, 165</sup>), em 20 min, pelo acesso arterial femoral esquerdo. Quinhentos mL de sangue foram coletados em uma bolsa com citrato para posterior infusão, se necessário. Durante os 60 min subsequentes, alíquotas de sangue foram transfundidas aos animais com PAM inferior a 30 mmHg, para obtenção de PAM mínima de 40 mmHg.
- *Hemo+LPS* (n=9): animais submetidos a hemorragia juntamente à infusão de LPS, conforme protocolos dos grupos *Hemo* e *LPS*.
- *Conv* (n=9; figura 3): animais submetidos, inicialmente, ao protocolo do grupo *Hemo+LPS* sendo tratados, após 60 min de choque hemorrágico sustentado, com RL em alíquotas de 500 mL, administradas em 10 min. Após 3 alíquotas, desafios volêmicos adicionais foram realizados para atingir as metas de ressuscitação convencionalmente estabelecidas: PVC 12-15 mmHg, PAM  $\geq$  65 mmHg e SvO<sub>2</sub>  $\geq$  65%<sup>5, 15, 166</sup>. Dados de interesse (ver adiante) foram registrados imediatamente antes e cinco minutos após cada desafio volêmico. A cada dois desafios volêmicos (*i.e.*, 1000 mL), PVC, PAM e SvO<sub>2</sub> foram reavaliadas, para aumento da PVC  $\geq$  1 mmHg, PAM  $\geq$  10% e/ou SvO<sub>2</sub>  $\geq$  10%. Caso a melhora hemodinâmica não fosse constatada por meio destes parâmetros, considerava-se a necessidade de transfusão sanguínea ou tratamento com NE (ver adiante). A duração do tratamento foi de 3 horas.

<sup>t</sup> LPS de *Escherichia coli* O111:B4; liofilizada, testada por cultura celular, purificada por cromatografia de gel filtração,  $\gamma$ -irradiada; Sigma-Aldrich® Co, St. Louis, EUA

<sup>u</sup> Viaflex® Solução fisiológica cloreto de sódio a 0,9%, Baxter Hospitalar Ltda, São Paulo, Brasil

<sup>v</sup> Samtronic infusion pump 680, Socorro, Brasil

- *dPP* (n=9; figura 3): animais submetidos, inicialmente, ao protocolo do grupo *Hemo+LPS* sendo tratados, após 60 min de choque hemorrágico sustentado, com RL em alíquotas de 500 mL, administradas em 10 min. Após 3 alíquotas, desafios adicionais foram realizados para atingir as metas: VPP  $\leq$  13% e PAM  $\geq$  65 mmHg. Dados de interesse (ver adiante) foram registrados imediatamente antes e cinco minutos após cada desafio volêmico. Caso a VPP atingisse valor  $\leq$  13% mas a PAM permanecesse  $<$  65 mmHg, considerava-se a necessidade de transfusão sanguínea ou tratamento com NE (ver adiante). A duração do tratamento foi de 3 horas.

*Transfusão sanguínea ou tratamento com NE:* Durante os tratamentos nos grupos *Conv* e *dPP*, o Ht dos animais foi avaliado a cada hora ou mais frequentemente, se necessário. O gatilho para transfusão foi Ht  $<$  15%, sendo prevista transfusão para este valor a partir do sangue estocado no momento da hemorragia. Caso o Ht estivesse acima do valor estabelecido, iniciava-se terapia com NE<sup>w</sup> (0,01 a 0,2  $\mu$ g/kg/min). A figura 3 ilustra as diferenças entre os tratamentos.

*Tempos experimentais:* foram determinados como (figura 4):

- *Tempo basal (TB):* após anestesia, preparo e estabilização do animal.
- *Tempo choque (TC):* 60 min após o término do choque hemorrágico, equivalente a 80 min após TB.
- *Tratamento 1 (T1):* após 1 hora de tratamento, equivalente a 140 min após TB.
- *Tratamento 2 (T2):* após 2 horas de tratamento, equivalente a 200 min após TB.
- *Tratamento 3 (T3):* após 3 horas de tratamento, equivalente a 260 min após TB.

*Eutanásia, colheita de amostras pulmonares e descarte:* após o registro dos últimos dados, os animais receberam sobredose anestésica inalatória seguida de 20 mL de cloreto de potássio 19,1% via lúmen central do CAP. Imediatamente após a eutanásia, confirmada por dados do monitor multiparamétrico e por auscultação, os pulmões dos animais foram insuflados e mantidos a 20 cmH<sub>2</sub>O para realização de toracotomia e obtenção de fragmentos pulmonares. O descarte foi realizado pelo Setor de Lixo Infectante, FMUSP.

---

<sup>w</sup> Hyponor®, hemitartarato de norepinefrina, HypoFarma, Ribeirão das Neves, Brasil



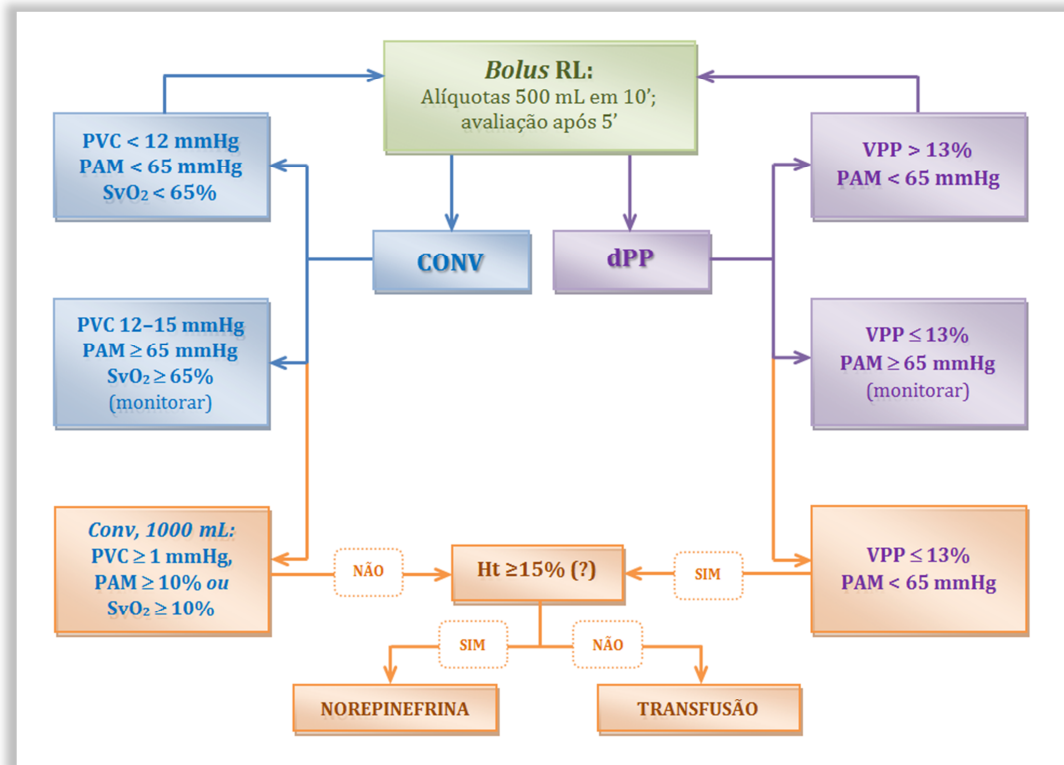


Figura 3. Algoritmo dos tratamentos dos grupos *Conv* e *dPP*; PVC, pressão venosa central; PAM, pressão arterial média; SvO<sub>2</sub>, saturação venosa central de oxigênio; VPP: variação de pressão de pulso; *Conv*, grupo convencional; *dPP*, grupo variação de pressão de pulso; RL, Ringer lactato; Ht, hematócrito

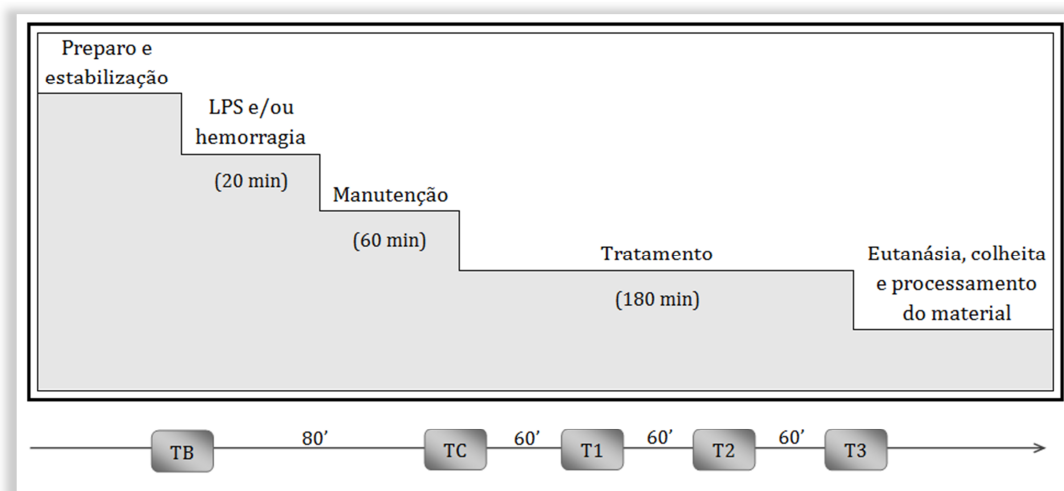


Figura 4. Delineamento experimental; TB, tempo basal, após preparo e estabilização; TC, tempo choque, 80 minutos após TB; T1, T2 e T3, referentes às 3 horas de tratamento ou período equivalente

### 3.4 Variáveis mensuradas

Nos tempos experimentais foram registrados:

*Variáveis ventilatórias:* Cstat, Ppico e EtCO<sub>2</sub>, mensurados pelo ventilômetro e analisador de gases componentes do aparelho de anestesia.

*Variáveis hemodinâmicas:* FC, PAS, PAM e pressão arterial diastólica, pressões arteriais pulmonares sistólica (PAPs), diastólica (PAPd) e PAPm, POAP, PVC e temperatura central (Temp, °C), obtidas diretamente do monitor multiparamétrico.

VPP, mensurada dinamicamente a partir de um segundo monitor<sup>x</sup>. Sensores foram ligados ao acesso arterial direito, ao tubo endotraqueal para leitura de dados ventilatórios e a eletrodos para obtenção de traçado eletrocardiográfico. Brevemente, a VPP média foi calculada automaticamente a partir de três períodos consecutivos de 10 ciclos ventilatórios, sendo a mediana desta determinação tripla demonstrada no monitor, atualizada a cada ciclo ventilatório<sup>110</sup>.

IC, índices de resistência vascular sistêmica (IRVS) e pulmonar (IRVP), índices de trabalho ventricular direito (ITVD) e esquerdo (ITVE) e IVS foram obtidos por meio de fórmulas-padrão, com base em medidas de DC por termodiluição, realizadas com auxílio de monitor<sup>y</sup> acoplado ao CAP. O DC foi obtido a partir de três medidas sucessivas de 10 mL de solução indicadora de glicose 5%, injetados rapidamente pelo lúmen proximal do cateter. A superfície corpórea dos animais foi calculada de acordo com a fórmula:

$$SC = K.P^{2/3}$$

Onde:

SC, superfície corpórea (m<sup>2</sup>)

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

P, peso vivo do suíno em kg

<sup>x</sup> Monitor Portal DX 2020®, Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda., Manaus, Brasil

<sup>y</sup> Vigilance® Continuous Cardiac Output/Oximetry (CCO/SvO<sub>2</sub>) Monitors, Baxter, Edwards Critical-Care Division, Irvine, EUA

*Medidas de ecocardiografia:* realizadas por um profissional experiente, sendo o transdutor transesofágico posicionado no eixo curto no plano horizontal, na altura dos músculos papilares médios. Foram mensuradas as áreas ventriculares esquerdas finais na sístole (índice de área sistólica final, IASF) e diástole (índice de área diastólica final, IADF) e, posteriormente, calculadas as frações de ejeção (FE).

*Ht, gasometria e cálculos de oxigenação:* a cada tempo experimental, amostras de 1 mL de sangue foram colhidas em seringas heparinizadas a partir do cateter arterial esquerdo e, lentamente, do lúmen distal do CAP, para obtenção, respectivamente, de sangue arterial e venoso misto. A análise de gases sanguíneos foi realizada imediatamente em gasômetro<sup>z</sup>, incluindo pH, pressão parcial de oxigênio (PO<sub>2</sub>), pressão parcial de CO<sub>2</sub>, (PCO<sub>2</sub>), saturação de oxigênio (SO<sub>2</sub>), EB, bicarbonato (HCO<sub>3</sub>), sódio, potássio e lactato. Pressões foram expressas em mmHg, saturação em % e os demais em mmol/L. O Ht foi obtido por centrifugação<sup>aa</sup> de capilares preenchidos em  $\frac{3}{4}$  do comprimento pela amostra arterial e selados com massa. A partir dos dados supracitados, foram realizados cálculos de oxigenação, por meio de fórmulas-padrão, para obtenção do gradiente alveolar-arterial de oxigênio (P(A-a)O<sub>2</sub>), conteúdos capilar (CcO<sub>2</sub>), arterial (CaO<sub>2</sub>) e venoso de oxigênio (CvO<sub>2</sub>), diferença artério-venosa de conteúdo de oxigênio (C(a-v)O<sub>2</sub>), *shunt* intrapulmonar (Qs/Qt), índices de DO<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>I) e VO<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>I) e razão de extração de oxigênio (O<sub>2</sub>ER).

*Tonometria jejunal:* dados de PCO<sub>2</sub> e pH da gasometria arterial foram inseridos no monitor e, com o EtCO<sub>2</sub> captado pela via de amostragem do ar expiratório do próprio aparelho, foram obtidos o pH intramucoso (pHi), pressão parcial de dióxido de carbono regional da mucosa jejunal (PrCO<sub>2</sub>) e diferença de pressão regional-arterial de CO<sub>2</sub> (PrPa).

*EIT:* aquisição e reconstrução de dados obtidos por impedância elétrica foram realizadas como explicado por Putensen<sup>167</sup>. Brevemente, correntes elétricas alternadas de aproximadamente 5 mA foram injetadas sucessivamente por pares de eletrodos, em um processo sequencial rotacional, sendo o segundo eletrodo do par contemplado na emissão seguinte. Cada potencial de superfície gerado por este processo foi mensurado pelos 13

<sup>z</sup> ABL® 555, Radiometer Medical A/S; Brønshøj, Dinamarca

<sup>aa</sup> Centrimicro® modelo 211, Fanem, São Paulo, Brasil

pares de eletrodos restantes. Assim, cada ciclo gerou 208 potenciais, equivalentes a um quadro, sendo 13 ciclos ou quadros gerados por segundo<sup>168</sup>. Para reconstrução da imagem foi empregado o algoritmo de reconstrução linearizado de Newton-Raphson, com base no método de elemento finito. Assim, dados adquiridos pelo protótipo<sup>bb</sup> foram analisados posteriormente por meio de *software*<sup>cc</sup> instalado em um computador pessoal<sup>dd</sup>, sendo os resultados apresentados em forma de dados numéricos e imagens. À semelhança do realizado para estudos com tomografia computadorizada, a região de corte transversal avaliada foi dividida horizontalmente 4 regiões de interesse (RDIs) congruentes, numeradas ventro-dorsalmente de 1 a 4 (figura 5).

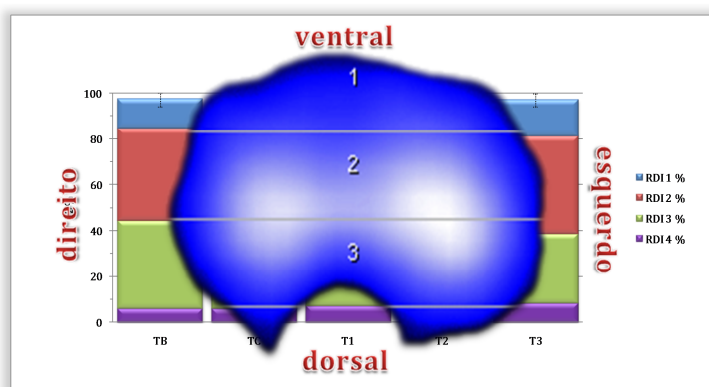


Figura 5. Ilustração explicativa da representação gráfica para análise de regiões de interesse (RDI) relativas às áreas pulmonares, para avaliação da ventilação por tomografia por impedância elétrica

A partir dos dados obtidos, diferentes análises foram realizadas, a saber:

- *dZt*: variação na distribuição corrente de alterações na impedância relativa (rel-dZ), sendo o valor basal de referência (*i.e.*, *baseline*) redefinido em cada tempo experimental. Resultados foram expressos em unidades arbitrárias (UA) bem como em % de distribuição corrente.
- *dZt-TB*: variação na distribuição corrente de rel-dZ, em cada tempo experimental, sendo o *baseline* definido no TB (em UA e % de distribuição corrente).
- *dEELI*: alterações na impedância relativa expiratória final, mensurada a partir da impedância relativa basal nos diferentes tempos experimentais em relação à impedância relativa basal de TB (em UA)

<sup>bb</sup> EIT Evaluation Kit Software 3.n for Regional Lung Monitoring, Dräger and Siemens Company Electrical Impedance Tomograph, Dräger Medical AG, Lübeck, Alemanha;

<sup>cc</sup> Dräger EIT Data Review 5.01, Dräger Medical AG, Lübeck, Alemanha

<sup>dd</sup> HP Pavilion dv2700, Hewlett-Packard, Brasil com OS Microsoft Windows Vista® Business 32 bits

- *Imagens correntes*: imagens das porções pulmonares avaliadas foram geradas a partir das duas primeiras análises, sendo a escala de cor padronizada de modo a permitir comparações entre os tempos experimentais do mesmo animal. Para tanto, ao longo de um ciclo ventilatório, alterações em rel-dZ foram ajustadas em cada um dos 1024 píxeis, de modo que a representação da alteração máxima fosse equivalente a 20%.

*Colheita de amostras para dosagem de citocinas*: amostras de 5 mL de sangue arterial dos momentos TB, TC e T3 foram estocadas em refrigerador e, ao final do experimento, centrifugadas em centrífuga refrigerada<sup>ee</sup> a 4°C e 1500 rpm por 15 min, sendo 4 alíquotas de 1 mL do soro de cada amostra estocadas em tubos tipo *Eppendorf*, em freezer -80°C.

*Variáveis mensuradas a cada desafio volêmico nos grupos tratados*: imediatamente antes e cinco minutos após cada desafio volêmico, foram registrados SvO<sub>2</sub> (contínua), PVC, PAM, VPP, PAPm, POAP e IC (termodiluição em *bolus*).

*Histopatológico pulmonar*: amostras colhidas dos lobos diafragmáticos direitos, equivalentes às zonas West 1, 2 e 3, ao final do experimento, foram fixadas em formol a 10% e emblocadas em parafina. Lâminas foram confeccionadas a partir de cortes de 4 µm de espessura, corados com hematoxilina-eosina (HE). Vinte campos representativos de cada lâmina foram fotografados<sup>ff</sup> sob o aumento de 40x<sup>gg</sup>, no Museu e Sala de Imagem do Departamento de Patologia da FMUSP, para posterior análise morfométrica em programa de computador<sup>hh</sup>. Esta análise foi realizada por meio de contagem de neutrófilos e de pontos teciduais em retículo de 110 pontos confeccionado especificamente para este fim. A análise foi realizada por dois pesquisadores treinados e supervisionados por dois patologistas do LIM/05 do Departamento de Patologia da FMUSP, sendo efetuadas análises interobservador para assegurar a integridade dos resultados obtidos.

---

<sup>ee</sup> Eppendorf® Centrifuge 5810R, Eppendorf AG, Hamburgo, Alemanha

<sup>ff</sup> AxioCamMRc5 ZEISS; AxioVision LE AxioVS40 v. 4.6, Carl Zeiss Imaging Solutions, GmbH, Alemanha; em computador Itautec F2732P8 com MS Windows® XP Professional SP 3

<sup>gg</sup> Leica DMR, Leica Microsystems, Wetzlar GmbH, Alemanha

<sup>hh</sup> Image-Pro® Plus versão 4.5 Media Cybernetics, Inc.

*Mensuração de citocinas:* TNF $\alpha$ , IL-1beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 e IL-10 do soro foram mensurados por meio de técnicas quantitativas de ensaio imunoabsorvente ligado a enzima (ELISA), com auxílio de kits comerciais<sup>ii</sup>. Estas dosagens foram realizadas com o apoio do Serviço de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP), por uma profissional familiarizada com os procedimentos e kits, seguindo o protocolo padrão descrito nos mesmos, sendo efetuadas diluições apropriadas quando necessário. A quantificação em densidade óptica foi determinada pela absorbância a 450 nm obtidos com leitor automático de ELISA<sup>jj</sup>, sendo transformados em pg/mL mediante equação de regressão linear com base na curva padrão<sup>kk</sup>.

### 3.5 Análise estatística

Dados referentes ao peso, superfície corpórea e DU foram avaliados por análise de variância (ANOVA) de uma classe, seguida de comparações múltiplas de Tukey-Kramer quando  $P < 0,05$ . Para as demais variáveis com distribuição normal, verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, foi empregada ANOVA para medidas repetidas, seguida de comparações múltiplas de Tukey-Kramer quando  $P < 0,05$ . Dados foram avaliados quanto aos tempos experimentais em cada grupo e entre grupos.

Para avaliação de citocinas foram utilizados teste de Friedman para análise entre tempos experimentais em cada grupo e teste de Kruskal-Wallis para comparações entre grupos a cada tempo. Teste de Dunn foi aplicado a ambos, quando  $P < 0,05$ . Na avaliação histopatológica, foi empregada ANOVA de dupla-via seguida de teste de Tukey-Kramer quando  $P < 0,05$ .

Para comparação entre os dois grupos tratados, Teste t não-pareado foi aplicado para avaliar quantidades de fluidos para atingir as metas de ressuscitação, total de fluidos administrados e tempo para atingir as metas. Para avaliar diferenças no uso de NE foi utilizado teste exato de Fisher.

O valor preditivo de fluido-responsividade de cada variável empregada como meta de ressuscitação foi avaliado univariadamente pelo teste t de Student. Curvas de

---

<sup>ii</sup> Quantikine® Porcine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ /IL-1F2, IL-6, IL-8/CXCL8, IL-10 Immunoassays; R&D Systems, Inc. Minneapolis, EUA.

<sup>jj</sup> BIORAD 2550, EIA Microplate reader, Hercules, EUA

<sup>kk</sup> GraphPad Prism® 5, GraphPad Software, Inc.

características operacionais (ROC) foram construídas para as mesmas variáveis para determinar e comparar (1) desempenhos diagnósticos individuais, (2) valores de corte *ideais* para cada variável, definidos pela maximização do índice de Youden, buscando minimizar classificações errôneas relacionadas à fluido-responsividade, com base na interação entre sensibilidade e especificidade e (3) sensibilidades e especificidades para os valores de corte ideais e os empregados experimentalmente. Por fim regressão logística múltipla (procedimento *forward stepwise* ou prospectivo por etapas) foi realizada para identificar variáveis independentes preditoras de não-responsividade ao desafio volêmico.

Cálculos foram realizados com o auxílio de programas estatísticos<sup>II</sup>, sendo os últimos valores dos animais que vieram a óbito repetidos nos tempos em que estavam ausentes, exceto para os dados referentes às citocinas e impedância elétrica. Os dados foram considerados estatisticamente significantes quando  $P < 0,05$  e, a menos que indicado, foram apresentados como médias  $\pm$  desvios-padrão (dp). A tabela 1 contém os símbolos utilizados para indicações de significância estatística, que foram padronizados para facilitar a compreensão dos resultados.

Tabela 1 – Símbolos utilizados na sessão de Resultados para indicação de significância estatística entre tempos experimentais e entre grupos

Símbolo	Significado
*	$P < 0,05$ vs. TB
†	$P < 0,05$ vs. TC
‡	$P < 0,05$ vs. T1
	$P < 0,05$ vs. T2
§	$P < 0,05$ vs. Sham
¶	$P < 0,05$ vs. LPS
◦	$P < 0,05$ vs. Hemo
◆	$P < 0,05$ vs. Hemo+LPS
□	$P < 0,05$ vs. Conv

<sup>II</sup> SigmaPlot® for Windows v.11, Systat Software, Inc.; SPSS 18, Pilar Engineering and Consulting; MS Office Excel 2007 for Windows

# **RESULTADOS**



## 4. RESULTADOS

Dados estatísticos foram representados exclusivamente nas tabelas, sob a forma de símbolos, por sua multiplicidade, complexidade e inviabilidade de inserção nos gráficos de forma clara e diserta. As fontes de variação obtidas por ANOVA foram incluídas nas tabelas, sendo os valores de *P* dos pós-testes inseridos no corpo do texto quando relevante. Gráficos das principais variáveis de interesse, contendo médias e dp, foram incluídos posteriormente aos dados das respectivas tabelas para melhor visualização dos resultados.

### 4.1 Animais

Não houve diferença estatística entre grupos em relação a peso vivo ou área de superfície corpórea (tabela 2).

Tabela 2 – Pesos e áreas de superfícies corpóreas nos diferentes grupos experimentais – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

GRUPO	PESO (kg)	ASC (m <sup>2</sup> )
SHAM	28,5 ± 2,7	0,84 ± 0,05
LPS	27,2 ± 2,8	0,80 ± 0,05
HEMO	27,6 ± 3,3	0,82 ± 0,06
HEMO+LPS	28,4 ± 1,5	0,84 ± 0,03
CONV	28,6 ± 3,0	0,84 ± 0,06
dPP	28,3 ± 2,6	0,83 ± 0,05
<b>FV</b>	<i>P</i> =0,856	<i>P</i> =0,640

Médias ± dp de pesos e áreas de superfície corpórea (ASC) dos animais de experimentação; FV, fonte de variação (ANOVA) entre grupos; resultados não-significantes.

De modo geral não houve diferença estatística entre grupos com relação às principais variáveis ventilatórias ou hemodinâmicas em TB. Todos os animais dos grupos *Sham*, *LPS*, *Conv* e *dPP* completaram o protocolo experimental. Um animal do grupo *Hemo* veio a óbito após TC e cinco animais do grupo *Hemo+LPS* vieram a óbito entre TC e T3.

## 4.2 Variáveis mensuradas nos tempos experimentais

### 4.2.1 Variáveis ventilatórias

Todos os grupos apresentaram alterações nas variáveis ventilatórias mensuradas ao longo dos tempos experimentais, inclusive o grupo *Sham*, embora alterações tenham sido mais pronunciadas nos grupos que receberam LPS (tabela 3; figuras 6 e 7). Tais alterações não refletiram significativamente sobre EtCO<sub>2</sub> entre grupos.

Tabela 3 – Variáveis ventilatórias dos diferentes grupos nos tempos experimentais – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

VARIÁVEL	GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
Cstat mL/cmH <sub>2</sub> O	SHAM	24,9 ± 2,9	23,2 ± 3,1 *	22,1 ± 2,1 *	21,9 ± 2,3 *	22,0 ± 2,3 *	g: P=0,021 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	23,9 ± 2,8	19,8 ± 2,7 *	16,7 ± 3,3 *†§	15,9 ± 3,2 *†§	15,5 ± 4,0 *†§	
	HEMO	25,7 ± 4,7	21,6 ± 4,1 *	21,1 ± 3,6 *	20,8 ± 3,4 *¶	20,9 ± 2,5 *¶	
	HEMO+LPS	24,5 ± 1,7	19,1 ± 1,7 *	18,5 ± 1,3 *	17,5 ± 1,1 *†	17,7 ± 1,4 *	
	CONV	25,3 ± 5,4	19,1 ± 3,0 *	18,6 ± 3,7 *	17,0 ± 3,9 *†‡§	15,6 ± 4,0 *†‡§°	
	dPP	25,1 ± 3,0	20,2 ± 2,3 *	20,4 ± 2,1 *	17,8 ± 2,5 *†‡	17,5 ± 2,8 *†‡§	
Ppico cmH <sub>2</sub> O	SHAM	16 ± 2	17 ± 2	17 ± 1	17 ± 1 *	17 ± 1 *	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	16 ± 0	18 ± 1	20 ± 2 *†§	21 ± 2 *†§	21 ± 3 *†§	
	HEMO	15 ± 1	17 ± 1 *	18 ± 1 *¶	18 ± 1 *¶	18 ± 1 *¶	
	HEMO+LPS	16 ± 1	18 ± 1 *	19 ± 1 *§	19 ± 1 *	19 ± 1 *	
	CONV	16 ± 2	19 ± 2 *	19 ± 2 *§	21 ± 2 *†‡§°	22 ± 3 *†‡§°♦	
	dPP	16 ± 1	18 ± 2 *	18 ± 1 *	20 ± 2 *†‡§	20 ± 2 *†‡§°	
EtCO <sub>2</sub> mmHg	SHAM	43 ± 2	43 ± 3	43 ± 3	43 ± 3	42 ± 3	g: P<0,655 t: P<0,001 gt: P<0,057
	LPS	42 ± 3	47 ± 4	48 ± 4	47 ± 5	47 ± 5	
	HEMO	43 ± 1	44 ± 9	45 ± 10	44 ± 9	41 ± 10	
	HEMO+LPS	42 ± 2	44 ± 6	47 ± 6	44 ± 6	42 ± 5	
	CONV	42 ± 2	45 ± 6	48 ± 4	42 ± 6	43 ± 10	
	dPP	43 ± 2	45 ± 4	49 ± 5	43 ± 4	40 ± 4	

Médias ± dp; Cstat, complacência estática; Ppico, pressão de pico; EtCO<sub>2</sub>, pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração; \*P<0,05 vs. TB; †P<0,05 vs. TC; ‡P<0,05 vs. T1; ¶P<0,05 vs. T2; §P<0,05 vs. Sham; ¶P<0,05 vs. LPS; °P<0,05 vs. Hemo; ♦P<0,05 vs. Hemo+LPS; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; t, tempo; gt, interação grupo x tempo.

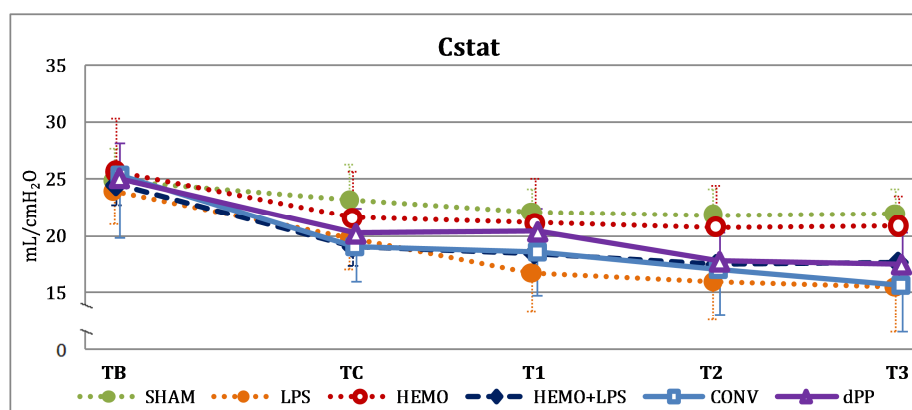


Figura 6. Representação gráfica das médias e dp de complacência estática (Cstat) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 3

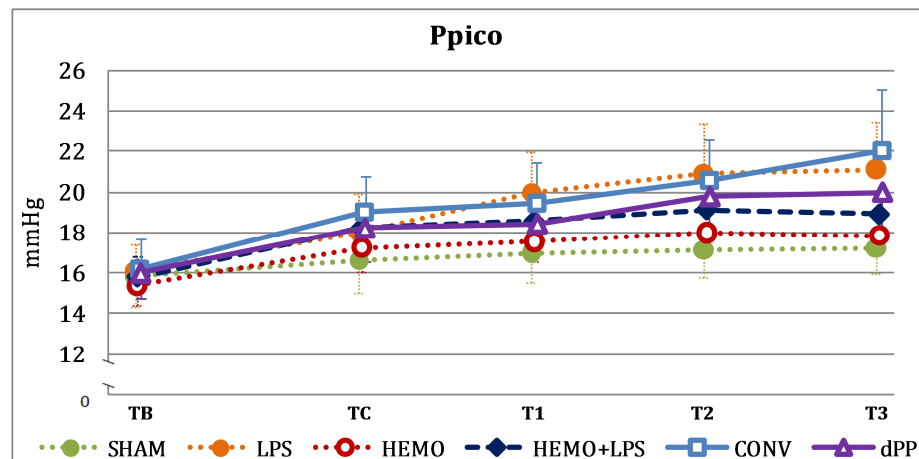


Figura 7. Representação gráfica das médias e dp de pressão de pico (Ppico) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 3

## 4.2.2 Variáveis hemodinâmicas

### 4.2.2.1 Observações gerais

Não houve alterações em variáveis hemodinâmicas mensuradas do grupo *Sham* ao longo dos tempos experimentais. Nos grupos *Hemo+LPS*, *Conv* e *dPP*, em TC, houve queda significativa em PAM, PVC, IC, IVS, IADF, IASF e aumento em FC, VPP, PAPm, IRVP, sem diferença estatística entre estes três grupos (tabelas 4, 5 e 6). Ainda em TC, ao se comparar o grupo controle positivo (*Hemo+LPS*) aos grupos de controle-negativo *Hemo* e *LPS*, foi possível observar que a queda na PAM (figura 9) e aumento no IRVP (figura 17) foram mais acentuados nos grupos submetidos à lesão dupla (*i.e.*, hemorragia com endotoxemia) do que nos grupos que sofreram cada lesão individualmente. Efeitos sobre FC, PVC, VPP, IC, IVS e IADF e (figuras 8, 13, 14, 15, 21 e 22, respectivamente) seguiram padrões do grupo *Hemo* enquanto o aumento em PAPm (figura 10) e a manutenção de POAP (figura 11) foram semelhantes aos resultados do grupo *LPS*.

À progressão dos tempos experimentais, foi possível observar deterioração hemodinâmica nos grupos *LPS*, *Hemo* e *Hemo+LPS*, sendo mais acentuada no grupo *Hemo+LPS*. De fato, no grupo *Hemo+LPS*, PAM e IC sofreram quedas proeminentes, alcançando os respectivos valores de  $35 \pm 10$  mmHg e  $1,5 \pm 0,6$  L/min/m<sup>2</sup> em T3, sendo significativamente inferiores a todos os demais grupos neste tempo (PAM:  $P < 0,001$  vs. *Sham*, *LPS*, *Conv* e *dPP*;  $P = 0,006$  vs. *Hemo*; IC:  $P < 0,001$  vs. *Sham*, *LPS*, *Conv* e *dPP*;

$P=0,038$  vs. *Hemo*) bem como nos demais tempos experimentais a partir de TC (tabelas 4 e 5). Similarmente, o aumento em IRVP no grupo *Hemo+LPS* foi marcante a partir de TC, sendo superior à dos grupos *Sham*, *Hemo* e *LPS* neste tempo ( $P<0,001$  para todos), e superior a todos os grupos de T1 ao T3 ( $P<0,001$  para todos; tabela 5).

No grupo *Hemo*, POAP apresentou intensa queda em TC, permanecendo inferior ao TB e aos grupos *Sham*, *Hemo+LPS*, *Conv* e *dPP*, em todos os tempos experimentais, e ao grupo *LPS* em T1 e T2. Resultados pertinentes a IRVS, IVS, IADF e IASF, VPP e, até certo ponto, PVC do grupo *Hemo+LPS* refletiram resultados do grupo *Hemo* ao longo dos tempos experimentais.

À semelhança do ocorrido em TC, PAPm e POAP do grupo *Hemo+LPS* foram semelhantes às do grupo *LPS* em todos os tempos experimentais.

Os grupos *Conv* e *dPP* apresentaram intensa melhora hemodinâmica nos tempos subsequentes ao TC sendo que, em T3, apenas PVC foi estatisticamente diferente, como será descrito em maior detalhe posteriormente.

#### 4.2.2.2 Observações específicas

Em TC, a FC (tabela 4, figura 8) no grupo *Hemo+LPS* diferiu estatisticamente dos grupos *Sham* ( $P<0,001$ ) e *LPS* ( $P=0,014$ ), mas não do grupo *Hemo* ( $P=0,057$ ). O grupo *LPS* apresentou aumento na FC em relação ao TB ( $P=0,021$ ), mas não ao grupo *Sham*, e permaneceu estatisticamente inferior a *Hemo* ( $P<0,001$ ). De T1 ao T3 *Hemo+LPS* não diferiu estatisticamente de *Hemo* ou *LPS*, embora em T1 e T2 tenha havido diferença entre *Hemo* e *LPS* ( $P<0,001$  e  $P=0,012$ , respectivamente). Nos grupos tratados houve diferença estatística em relação a *Hemo+LPS* apenas de *Conv* em T2 e *dPP* em T3, apesar dos dois grupos tratados não terem apresentado diferença estatística entre si. Em T3 a FC de ambos os grupos permaneceu acima de *Sham* (*Conv*,  $P=0,015$ ; *dPP*,  $P=0,024$ ) e de TB ( $P<0,001$  para ambos), mas abaixo de TC ( $P<0,001$  para ambos).

Tabela 4 – Variáveis hemodinâmicas obtidas a partir dos monitores multiparamétricos, nos tempos experimentais, LIM/08, FMUSP, 2008-2010

VARIÁVEL	GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
FC bpm	SHAM	96 ± 8	111 ± 17	108 ± 10	110 ± 14	109 ± 18	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	110 ± 16	137 ± 19 *	172 ± 24 *†§	181 ± 35 *†§	177 ± 30 *†§	
	HEMO	97 ± 19	221 ± 32 *§¶	235 ± 31 *§¶	228 ± 34 *§¶	214 ± 38 *§	
	HEMO+LPS	104 ± 21	183 ± 39 *§¶	201 ± 41 *§	203 ± 41 *§	190 ± 45 *§	
	CONV	106 ± 14	202 ± 37 *§¶	174 ± 19 *†§°	154 ± 14 *†§°♦	154 ± 26 *†§°	
	dPP	103 ± 27	211 ± 35 *§¶	175 ± 28 *†§°	165 ± 16 *†§°	152 ± 17 *†‡§°♦	
PAS mmHg	SHAM	103 ± 9	104 ± 11	105 ± 9	102 ± 10	102 ± 10	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	96 ± 14	90 ± 7	92 ± 7	97 ± 8	101 ± 10	
	HEMO	101 ± 7	83 ± 19 *§	82 ± 19 *§	79 ± 19 *§	71 ± 20 *§¶	
	HEMO+LPS	97 ± 6	58 ± 21 *§¶°	57 ± 19 *§¶°	53 ± 16 *§¶°	45 ± 13 *†‡§¶°	
	CONV	105 ± 11	63 ± 18 *§¶°	82 ± 15 *†§♦	91 ± 19 *†♦	100 ± 10 †‡♦	
	dPP	100 ± 7	55 ± 11 *§¶°	82 ± 11 *†§♦	91 ± 11 †♦	96 ± 8 †‡♦	
PAM mmHg	SHAM	80 ± 8	82 ± 10	82 ± 11	79 ± 11	80 ± 11	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	76 ± 11	68 ± 5	73 ± 5	79 ± 6	80 ± 9 †	
	HEMO	76 ± 7	68 ± 16	68 ± 17	64 ± 16	55 ± 18 *†‡§¶	
	HEMO+LPS	76 ± 7	45 ± 14 *§¶°	44 ± 13 *§¶°	41 ± 11 *§¶°	35 ± 10 *§¶°	
	CONV	84 ± 11	48 ± 12 *§¶°	65 ± 13 *†§♦	62 ± 24 *†§¶♦	75 ± 7 †°♦	
	dPP	76 ± 6	43 ± 11 *§¶°	60 ± 11 *†§♦	71 ± 10 †♦	74 ± 7 †‡♦	
PAD mmHg	SHAM	67 ± 9	69 ± 12	69 ± 13	66 ± 13	67 ± 12	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	62 ± 10	52 ± 4 *§	59 ± 6	65 ± 6 †	65 ± 9 †	
	HEMO	61 ± 7	55 ± 15	56 ± 17	51 ± 14 *	44 ± 15 *†‡§¶	
	HEMO+LPS	62 ± 7	36 ± 10 *§¶°	35 ± 11 *§¶°	33 ± 8 *§¶°	28 ± 8 *§¶°	
	CONV	72 ± 13	38 ± 10 *§°	49 ± 12 *†§	55 ± 13 *†♦	58 ± 7 *†♦	
	dPP	61 ± 5	35 ± 9 *¶§°	43 ± 8 *§¶	54 ± 9 †‡♦	57 ± 7 †‡♦	
PAPs mmHg	SHAM	24 ± 2	24 ± 3	25 ± 2	26 ± 3	26 ± 4	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	24 ± 2	30 ± 3 *	40 ± 8 *†§	41 ± 7 *†§	39 ± 6 *§	
	HEMO	24 ± 2	25 ± 3	26 ± 6 ¶	28 ± 5 ¶	26 ± 3 ¶	
	HEMO+LPS	24 ± 3	32 ± 4 *§	39 ± 6 *†§°	39 ± 7 *†§°	35 ± 6 *§°	
	CONV	25 ± 2	34 ± 6 *§	47 ± 8 *†§°♦	43 ± 7 *†§°	40 ± 11 *†‡§°	
	dPP	26 ± 3	32 ± 8 *§	43 ± 6 *†§°	43 ± 7 *†§°	38 ± 6 *†‡§°	
PAPm mmHg	SHAM	19 ± 2	20 ± 2	21 ± 2	21 ± 3	21 ± 3	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	19 ± 1	25 ± 3 *	34 ± 7 *†§	37 ± 6 *†§	33 ± 6 *†§	
	HEMO	18 ± 2	19 ± 4	20 ± 4 ¶	21 ± 4 ¶	20 ± 4 ¶	
	HEMO+LPS	19 ± 2	26 ± 3 *°	33 ± 5 *†§°	32 ± 5 *†§°	28 ± 6 *†‡§°	
	CONV	20 ± 2	27 ± 5 *§°	38 ± 7 *†§°	35 ± 6 *†§°	32 ± 8 *†‡§°	
	dPP	20 ± 2	26 ± 5 *°	36 ± 5 *†§°	35 ± 5 *†§°	29 ± 4 *†‡§°	
PAPd mmHg	SHAM	15 ± 2	17 ± 2	17 ± 2	17 ± 3	17 ± 3	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	15 ± 2	21 ± 4 *	30 ± 6 *†§	32 ± 7 *†§	27 ± 7 *†§	
	HEMO	13 ± 3	14 ± 4 ¶	15 ± 5 ¶	15 ± 4 ¶	16 ± 4 ¶	
	HEMO+LPS	15 ± 2	20 ± 5 *	28 ± 5 *†§°	29 ± 4 *†§°	24 ± 5 *§°	
	CONV	16 ± 3	22 ± 5 *	32 ± 7 *†§°	28 ± 4 *†§°	24 ± 5 *†§°	
	dPP	16 ± 2	22 ± 5 *	27 ± 4 *†§°	27 ± 4 *†§°	21 ± 3 *†‡§¶°	
POAP mmHg	SHAM	12 ± 2	12 ± 2	12 ± 1	12 ± 2	12 ± 2	g: P<0,001 t: P=0,019 gt: P=0,040
	LPS	12 ± 2	11 ± 2	12 ± 2	11 ± 2	11 ± 2	
	HEMO	12 ± 1	8 ± 2 *§	8 ± 2 *§¶	8 ± 2 *§¶	8 ± 2 *§	
	HEMO+LPS	12 ± 1	12 ± 3 °	13 ± 2 °	13 ± 3 °	13 ± 3 °	
	CONV	13 ± 1	12 ± 3 °	13 ± 2 °	13 ± 2 °	13 ± 1 °	
	dPP	12 ± 2	13 ± 3 °	13 ± 3 °	12 ± 2 °	12 ± 2 °	
GTP mmHg	SHAM	7 ± 1	8 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	8 ± 2	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	7 ± 1	14 ± 2 *	23 ± 6 *†§	25 ± 5 *†§	22 ± 6 *†§	
	HEMO	7 ± 2	11 ± 3 *	12 ± 3 *¶	13 ± 3 *¶	12 ± 3 *¶	
	HEMO+LPS	6 ± 2	14 ± 3 *	20 ± 5 *†§°	20 ± 6 *†§°	15 ± 5 *†‡§¶	
	CONV	7 ± 1	15 ± 2 *§	25 ± 6 *†§°♦	23 ± 6 *†§°	19 ± 7 *†‡§°	
	dPP	7 ± 2	14 ± 4 *	23 ± 5 *†§°	23 ± 6 *†§°	17 ± 4 *†§	
PVC mmHg	SHAM	10 ± 2	9 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	10 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	
	HEMO	9 ± 2	6 ± 4 *§¶	8 ± 3 †	7 ± 3 *	7 ± 2 *	
	HEMO+LPS	10 ± 1	7 ± 2 *§	6 ± 2 *§¶	6 ± 2 *§¶	7 ± 2 *§	
	CONV	10 ± 1	8 ± 1 *	10 ± 2 †°♦	12 ± 1 †°♦	12 ± 1 *†‡§¶°♦	
	dPP	9 ± 1	6 ± 2 *§¶	9 ± 2 †♦	9 ± 2 †♦	9 ± 2 †°♦	

continua

Tabela 4 – Variáveis hemodinâmicas obtidas a partir dos monitores multiparamétricos, nos tempos experimentais, LIM/08, FMUSP, 2008-2010 (conclusão)

VARIÁVEL	GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
PVC:POAP	SHAM	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	
	HEMO	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,3 §	1,0 ± 0,3 †	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	
	HEMO+LPS	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1 *§¶	0,5 ± 0,1 *§¶°	0,5 ± 0,1 *§¶°	0,6 ± 0,2 *§¶°	
	CONV	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,1 ♦	0,9 ± 0,1 †♦	0,9 ± 0,1 †♦	
	dPP	0,7 ± 0,1	0,5 ± 0,2 *§¶°	0,7 ± 0,1 †°♦	0,8 ± 0,1 †♦	0,8 ± 0,1 †♦	
VPP %	SHAM	8,2 ± 2,6	8,1 ± 2,6	7,6 ± 2,9	7,8 ± 1,8	8,0 ± 1,9	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	7,8 ± 1,5	8,1 ± 1,6	13,1 ± 6,5	13,5 ± 7,0 *	16,0 ± 7,1 ††§	
	HEMO	7,5 ± 2,6	24,8 ± 5,6 *§¶	25,1 ± 6,4 *§¶	26,0 ± 6,6 *§¶	26,5 ± 9,0 *§¶	
	HEMO+LPS	8,0 ± 3,4	29,3 ± 8,0 *§¶	27,3 ± 6,9 *§¶	23,5 ± 3,6 ††§¶	24,6 ± 6,3 *§¶	
	CONV	7,6 ± 1,9	25,4 ± 5,9 *§¶	14,8 ± 5,2 ††°♦	11,1 ± 3,8 †°♦	11,5 ± 4,1 †°♦	
	dPP	7,7 ± 3,0	26,8 ± 10,9 *§¶	15,5 ± 6,6 ††§°♦	11,8 ± 2,4 †°♦	11,2 ± 1,4 †°♦	
Temp °C	SHAM	37,7 ± 0,4	38,1 ± 0,6	38,5 ± 0,6 *	38,6 ± 0,4 *	38,6 ± 0,4 *	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	37,5 ± 0,7	38,3 ± 0,9 *	38,7 ± 0,8 *	38,9 ± 0,6 *†	39,1 ± 0,8 *†	
	HEMO	37,8 ± 0,6	39,0 ± 0,7 *	39,3 ± 0,5 *	39,6 ± 0,6 ††§	39,8 ± 0,5 ††§	
	HEMO+LPS	37,5 ± 0,7	39,0 ± 0,7 *	39,5 ± 0,6 *§	39,7 ± 0,7 ††§	39,8 ± 0,6 ††§	
	CONV	38,2 ± 0,4	39,4 ± 0,6 *§¶	38,3 ± 0,5 †°♦	38,0 ± 0,5 †°♦	37,9 ± 0,8 ††¶°♦	
	dPP	37,9 ± 0,4	39,1 ± 0,4 *§	38,2 ± 0,5 †°♦	37,7 ± 0,7 ††§¶°♦	37,5 ± 0,9 ††§¶°♦	

Médias ± dp; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAM, pressão arterial média; PAD, pressão arterial diastólica; PAPs, pressão arterial pulmonar sistólica; PAPm, pressão arterial pulmonar média; PAPd, pressão arterial pulmonar diastólica; POAP, pressão de oclusão arterial pulmonar; GTP, gradiente transpulmonar; PVC, pressão venosa central; VPP, variação de pressão de pulso; Temp, temperatura; \*P<0,05 vs. TB; †P<0,05 vs. TC; ‡P<0,05 vs. T1; †P<0,05 vs. T2; §P<0,05 vs. Sham; ¶P<0,05 vs. LPS; °P<0,05 vs. Hemo; ♦P<0,05 vs. Hemo+LPS; ▫P<0,05 vs. Conv; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; t, tempo; gt, interação grupo x tempo.

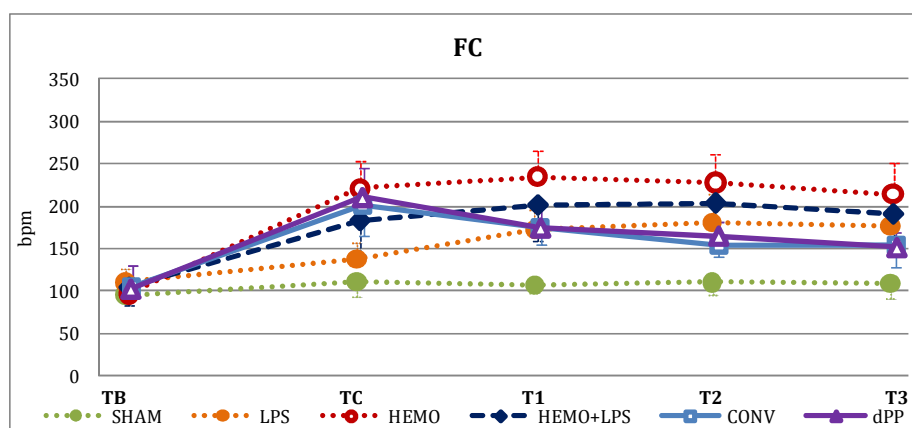


Figura 8. Representação gráfica das médias e dp de frequência cardíaca (FC) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 4

Em TC, a queda da PAM nos grupos LPS e Hemo foi de cerca de 17% em relação ao grupo Sham, não demonstrando significância estatística. Já a queda no grupo Hemo+LPS, de aproximadamente 44% em relação ao grupo Sham, foi significativa, acentuada e persistente (P<0,001; tabela 4, figura 9). Nos tempos subsequentes, PAM no grupo Hemo tendeu a uma queda progressiva, apresentando queda abrupta em T3, significativa em relação a Sham e LPS (P<0,001 para ambos). No grupo LPS o

comportamento da PAM foi divergente, sendo que em T3 foi mais alta do que em TC ( $P=0,035$ ). Entre os grupos tratados, a PAM apresentou recuperação progressiva de T1 ao T3 sem grandes diferenças entre si. Em T3 já não apresentavam diferenças com relação ao grupo *Sham* ou aos respectivos TBs.

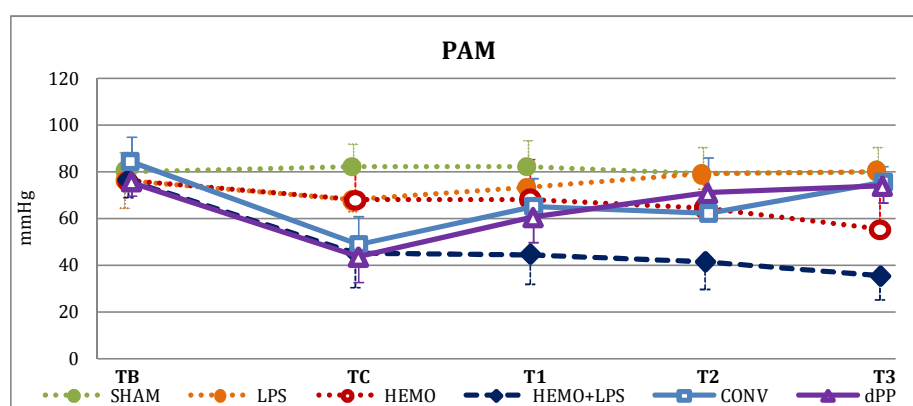


Figura 9. Representação gráfica das médias e dp de pressão arterial média (PAM) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 4 e no texto

Todos os grupos que receberam LPS apresentaram PAM semelhante ao longo dos tempos experimentais, sem distinção estatística entre eles (tabela 4, figura 10). Nestes grupos, aumento em relação ao TB já foi evidente em TC (*LPS*,  $P=0,001$ ; demais,  $P<0,001$ ), atingindo o ápice em T1. Contudo, em relação ao *Sham*, este aumento foi realmente significativo a partir de T1 ( $P<0,001$  em T1 e T2). Em T3, apesar da queda relativa nos grupos, todos permaneceram acima de *Sham* ( $P\leq 0,02$ ).

Alterações em POAP (tabela 4, figura 11) ocorreram apenas no grupo *Hemo*, como previamente descrito (*vs. Sham*: TC,  $P<0,012$ ; T1 e T2,  $P<0,006$ ; T3,  $P<0,004$ ).

Em relação ao gradiente transpulmonar (GTP; PAM-POAP), apenas o grupo *Sham* permaneceu abaixo de 12 mmHg ao longo dos tempos experimentais (tabela 4, figura 12). Em TC todos os demais grupos apresentaram aumento progressivo, sendo que o grupo *Hemo* permaneceu com valores próximos a 12 mmHg em todos os tempos. Os grupos *Hemo+LPS*, *Conv* e *dPP* apresentaram comportamento bastante semelhante ao de *LPS*, com valores superiores a  $20 \pm 5$  mmHg em T1 e T2 em todos os grupos. Em T3, todos os grupos apresentaram queda nos valores (*LPS*, não-significante), mas permaneceram diferentes de *Sham* (*Hemo+LPS*,  $P=0,009$ ; *Conv* e *dPP*,  $P<0,001$ ), sendo as médias ainda superiores a 12 mmHg.

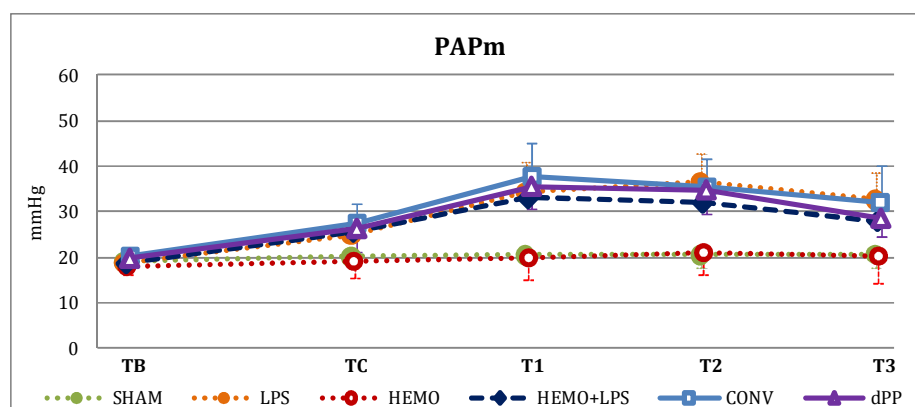


Figura 10. Representação gráfica das médias e dp de pressão arterial pulmonar média (PAPm) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos estão na tabela 4 e no texto

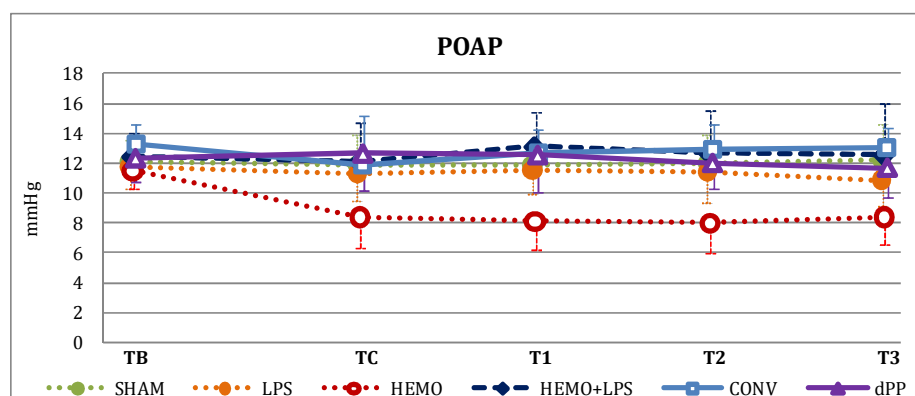


Figura 11. Representação gráfica das médias e dp de pressão de oclusão arterial pulmonar (POAP) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos estão na tabela 4 e no texto

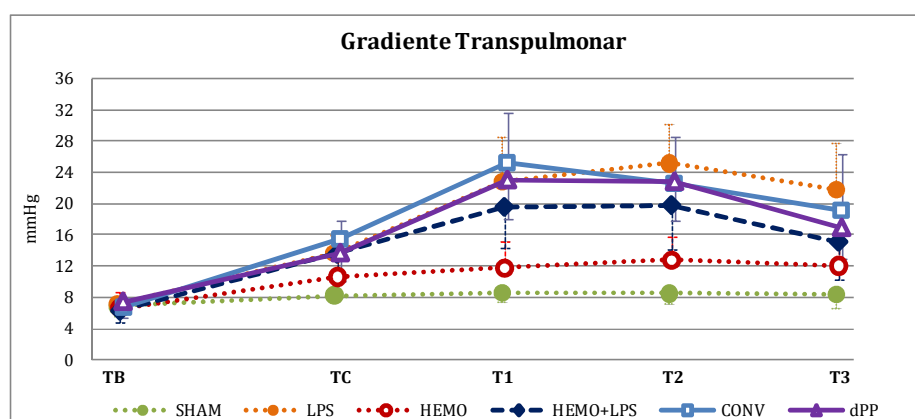


Figura 12. Representação gráfica das médias e dp de gradiente transpulmonar dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 4 e no texto

A PVC nos grupos *Sham* e *LPS* permaneceu inalterada ao longo dos tempos experimentais (tabela 4, figura 13). No grupo *Hemo*, apresentou queda em TC ( $P=0,008$  vs. *Sham*;  $P<0,001$  vs. TB) seguida de recuperação em T1 e nova queda, menos acentuada, nos tempos seguintes, que foram significantes em relação ao TB ( $P=0,008$  vs.



T2 e T3), mas não em relação ao grupo *Sham* ( $P=0,118$  vs. T2 e T3). A queda da PVC no grupo *Hemo+LPS* foi acentuada e persistente do TC ao T3, permanecendo inferior à do grupo *Sham* em todos os tempos experimentais (TC,  $P=0,035$ ; T1 e T2,  $P=0,002$ ; T3,  $P=0,016$ ) bem como inferior ao TB (todos,  $P<0,001$ ). Em relação ao grupo *LPS*, foi inferior em T1 ( $P=0,031$ ) e T2 ( $P=0,009$ ) enquanto, em relação ao grupo *Hemo*, não houve significância estatística em relação a nenhum tempo. Como previamente descrito, não houve diferença estatística entre os grupos *Hemo+LPS*, *Conv* ou *dPP* em TC ( $P>0,76$ ). Em T1 *Conv* e *dPP* já apresentaram aumento significativo na PVC em relação a *Hemo+LPS* ( $P<0,001$  e  $P=0,015$ , respectivamente), sem diferenças em relação ao grupo *Sham*. Em T3 o grupo *Conv* apresentou diferença estatística em relação a todos os grupos (*Hemo* e *Hemo+LPS*,  $P<0,001$ ; *LPS*,  $P=0,004$ ; *Sham*,  $P=0,048$ ; *dPP*,  $P=0,031$ ), bem como em relação ao seu próprio TB e T1 (ambos,  $P=0,015$ ). Já o grupo *dPP* não apresentou significância estatística em T2 ou T3 em relação ao grupo *Sham* ou em relação ao TB (todos,  $P>0,992$ ), permanecendo superior à de *Hemo+LPS* (T3,  $P=0,015$ ).

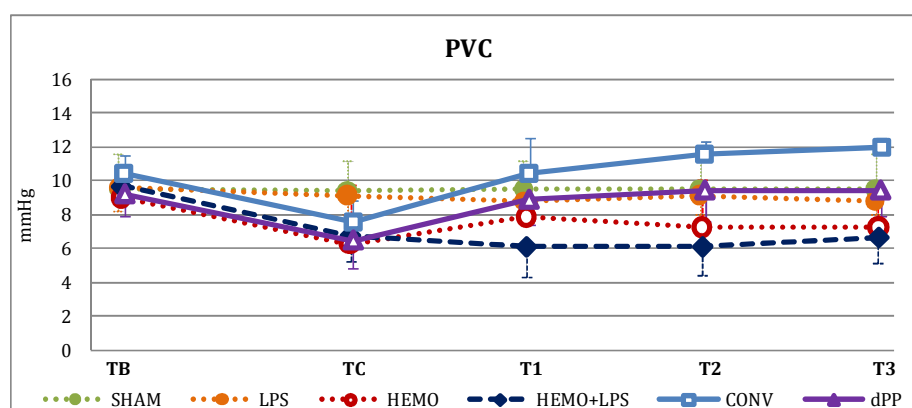


Figura 13. Representação gráfica das médias e dp de pressão venosa central (PVC) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 4 e no texto

Na avaliação da razão PVC:POAP nenhum grupo apresentou média superior a 1 (tabela 4).

Em VPP, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos *Hemo* e *Hemo+LPS* em qualquer dos tempos experimentais (tabela 4, figura 14). Em TC, houve aumento em VPP nos grupos *Hemo*, *Hemo+LPS*, *Conv* e *dPP* (todos,  $P<0,001$  vs. *Sham*, *LPS* e TB), sendo que este se manteve sustentado apenas nos grupos *Hemo* e *Hemo+LPS* (T1-T3,  $P<0,001$  vs. *Sham* e TB). Em T1 *Conv* já não apresentava diferença estatística em relação ao *Sham* ( $P=0,054$ ). Em T2 e T3 não houve diferença estatística entre *Sham* e *Conv* ou *dPP* (todos,  $P>0,6$ ). Os grupos tratados não

apresentaram diferença estatística entre si (TB-T3,  $P=1,0$ ). *LPS* apresentou aumento relativo em VPP a partir de T2 ( $P=0,039$  vs. TB), mas tornou-se diferente de *Sham* apenas em T3 ( $P=0,03$ ).

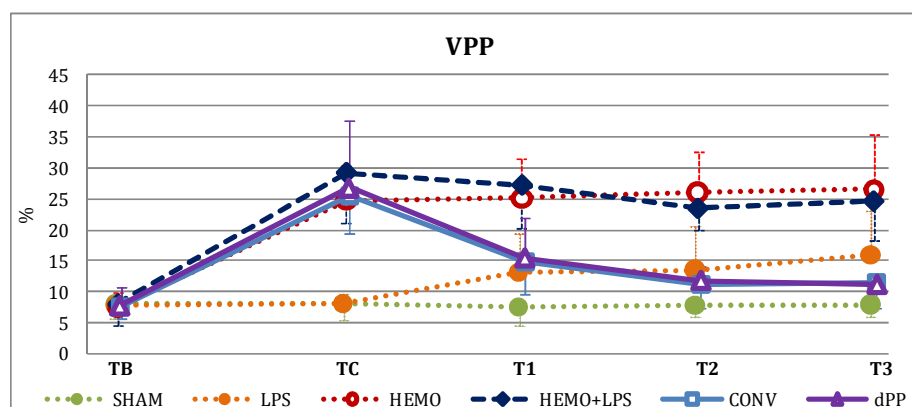


Figura 14. Representação gráfica das médias e dp da variação de pressão de pulso (VPP) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 4 e no texto

Em IC houve acentuada queda em TC (tabela 5, figura 15) nos grupos *Hemo* ( $P=0,001$  vs. *Sham*), *Hemo+LPS*, *Conv* e *dPP* ( $P<0,001$  vs. *Sham*). Nos grupos *Hemo* e *Hemo+LPS* permaneceu baixo nos tempos subsequentes (vs. *Sham*: *Hemo*,  $P\leq 0,007$ ; *Hemo+LPS*,  $P<0,001$ ) havendo diferença estatística entre estes dois grupos em T2 e T3 ( $P\leq 0,038$ ). Os grupos *Conv* e *dPP* apresentaram recuperação. O grupo *LPS* apresentou discreta tendência à queda do IC a partir do TC, mas sem significância estatística em relação ao *Sham*, apesar de também não apresentar diferença em relação ao grupo *Hemo* em T2 e T3 ( $P=0,126$  e  $P=0,375$ , respectivamente).

Em relação ao grupo *Sham*, houve aumento em IRVS apenas no grupo *Hemo+LPS* em T2 ( $P=0,011$ ; tabela 5, figura 16). A ressuscitação volêmica dos grupos tratados induziu queda relativa em IRVS de T1 ao T3, sem significância estatística em relação ao *Sham* e sem diferença entre estes dois grupos, embora de T1 ao T3 eles tenham sido inferiores a *Hemo+LPS* (T1 e T2,  $P<0,001$  para ambos; T3,  $P=0,002$  e  $P=0,005$  para *Conv* e *dPP*, respectivamente).

O IRVP de todos os grupos foi mensurado em  $\text{din.seg/cm}^5/\text{m}^2$  e convertido a unidades Wood (uW.; tabela 5, figura 17). Apenas o grupo *Sham* permaneceu com valores médios abaixo de 2,5 uW ao longo dos tempos experimentais. O grupo *LPS* apresentou aumento progressivo da IRVP, chegando a apresentar significância estatística em relação ao grupo *Sham* em T2 ( $P=0,018$ ). O grupo *Hemo* também apresentou aumento progressivo, embora não significativamente acima do grupo *Sham*. Em TC, a

média dos grupos *Hemo+LPS*, *LPS* e *Hemo* excedeu o valor de 6 uW, sem significância estatística entre grupos, sendo superiores aos grupos *Sham* (todos,  $P<0,001$ ), *LPS* e *Hemo*. Enquanto o grupo *Hemo+LPS* seguiu com aumento progressivo do IRVP, nos grupos tratados houve rápida redução para médias abaixo de 6 uW, sendo que já em T1 não apresentavam diferença estatística em relação ao *Sham*. Em T3, ambas as médias dos grupos *Conv* e *dPP* ficaram acima de 2,5 uW.

Tabela 5 – Variáveis hemodinâmicas obtidas a partir do emprego do cateter arterial pulmonar pela técnica de termodiluição em *bolus* – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

VARIÁVEL	GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
IC L/min/m <sup>2</sup>	SHAM	4,2 ± 0,6	4,6 ± 1,0	4,5 ± 0,5	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	3,8 ± 0,4	4,7 ± 0,6 *	4,5 ± 0,7	3,9 ± 0,5	3,5 ± 0,6 †‡	
	HEMO	4,3 ± 1,0	2,9 ± 1,1 *§¶	3,0 ± 1,2 *§¶	2,8 ± 1,0 *§	2,7 ± 1,2 *§	
	HEMO+LPS	4,1 ± 1,0	1,9 ± 1,0 *§¶	1,9 ± 0,8 *§¶	1,5 ± 0,6 *§¶°	1,5 ± 0,6 *§¶°	
	CONV	4,3 ± 0,6	2,5 ± 1,1 *§¶	4,9 ± 1,2 †°◆	4,7 ± 0,8 †°◆	5,0 ± 0,9 †¶°◆	
	dPP	4,0 ± 0,8	2,0 ± 0,6 *§¶	4,9 ± 0,7 *†°◆	5,2 ± 1,1 *†¶°◆	4,9 ± 1,3 *†¶°◆	
IRVS din.seg/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup>	SHAM	1347 ± 254	1314 ± 386	1312 ± 187	1235 ± 254	1316 ± 220	g: P=0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	1358 ± 191	1016 ± 153 *	1181 ± 209	1463 ± 204 †	1448 ± 266 †	
	HEMO	1313 ± 375	1938 ± 851 *¶	1878 ± 898 *¶	1865 ± 853 *	1683 ± 947 *	
	HEMO+LPS	1325 ± 211	1858 ± 600 *¶	1766 ± 514 *	1959 ± 468 *§	1861 ± 521 *	
	CONV	1334 ± 287	1450 ± 332	883 ± 137 *†°◆	1028 ± 280 †°◆	1039 ± 196 †°◆	
	dPP	1350 ± 175	1582 ± 205	838 ± 118 *†°◆	1002 ± 335 †°◆	1102 ± 273 †◆	
IRVP Unidades Wood	SHAM	1,7 ± 0,3	1,9 ± 0,5	1,8 ± 0,6	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,4	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	1,8 ± 0,3	2,8 ± 0,9	5,1 ± 1,8 *	6,6 ± 1,7 *†§	5,6 ± 2,9 *	
	HEMO	1,6 ± 0,5	3,5 ± 1,2	3,8 ± 1,3	4,4 ± 1,5 *	4,5 ± 3,1 *	
	HEMO+LPS	1,9 ± 0,9	9,7 ± 7,3 *§¶°	12,0 ± 6,0 *§¶°	14,2 ± 5,3 *†§¶°	13,0 ± 6,5 *†§¶°	
	CONV	1,7 ± 0,4	7,9 ± 4,5 *§¶°	5,6 ± 2,7 *◆	5,1 ± 1,1 *†◆	3,8 ± 1,3 †◆	
	dPP	1,9 ± 0,3	7,8 ± 3,6 *§¶°	4,5 ± 1,4 *†◆	4,3 ± 1,3 †◆	4,0 ± 0,8 †◆	
IRVP:IRVS	SHAM	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,04	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,02	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	0,11 ± 0,02	0,22 ± 0,06	0,34 ± 0,10 *§	0,36 ± 0,06 *†§	0,34 ± 0,26 *§	
	HEMO	0,10 ± 0,03	0,15 ± 0,04	0,17 ± 0,05	0,20 ± 0,08	0,24 ± 0,18 *	
	HEMO+LPS	0,11 ± 0,04	0,39 ± 0,18 *§¶°	0,53 ± 0,13 *†§¶°	0,58 ± 0,18 *†§¶°	0,54 ± 0,15 *†§¶°	
	CONV	0,11 ± 0,03	0,41 ± 0,17 *§¶°	0,50 ± 0,22 *§°	0,43 ± 0,19 *§°	0,31 ± 0,14 *†§◆	
	dPP	0,11 ± 0,02	0,39 ± 0,15 *§°	0,44 ± 0,14 *§°	0,37 ± 0,12 *§◆	0,32 ± 0,15 *†§◆	
ITSVD g/m <sup>2</sup> /bat	SHAM	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 2	6 ± 1	6 ± 2	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	4 ± 1	7 ± 2 *	8 ± 3 *	8 ± 2 *	5 ± 3 ‡	
	HEMO	6 ± 2	2 ± 1 *§¶	2 ± 1 *§¶	2 ± 1 *§¶	2 ± 1 *§¶	
	HEMO+LPS	5 ± 2	3 ± 2 §¶	3 ± 1 ¶	3 ± 1 *§¶	2 ± 1 *§¶	
	CONV	6 ± 1	4 ± 2 ¶	10 ± 3 *†§°◆	10 ± 3 *†§°◆	9 ± 3 *†¶°◆	
	dPP	5 ± 1	3 ± 1 *§¶	10 ± 2 *†§°◆	11 ± 3 *†§°◆	10 ± 6 *†§¶°◆	
ITSVE g/m <sup>2</sup> /bat	SHAM	39 ± 9	40 ± 7	39 ± 6	38 ± 5	37 ± 5	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	29 ± 5 §	27 ± 5 §	22 ± 3 *§	20 ± 3 *†§	18 ± 7 *†§	
	HEMO	39 ± 8 ¶	12 ± 6 *§¶	11 ± 5 *§¶	11 ± 5 *§¶	9 ± 6 *§¶	
	HEMO+LPS	34 ± 7	6 ± 5 *§¶	5 ± 3 *§¶	4 ± 2 *§¶	4 ± 2 *§¶	
	CONV	36 ± 9	8 ± 6 *§¶	21 ± 9 *†§°◆	25 ± 9 *†§°◆	28 ± 8 *†§¶°◆	
	dPP	33 ± 3	4 ± 2 *§¶	19 ± 5 *†§◆	25 ± 5 *†§¶°◆	26 ± 6 *†§¶°◆	
IVS mL/m <sup>2</sup> /bat	SHAM	43 ± 5	42 ± 8	41 ± 4	42 ± 6	41 ± 7	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	35 ± 5	35 ± 6	26 ± 4 *†§	22 ± 3 *†§	20 ± 5 *†‡§	
	HEMO	45 ± 9 ¶	14 ± 6 *§¶	13 ± 6 *§¶	13 ± 6 *§¶	14 ± 7 *§	
	HEMO+LPS	39 ± 5	11 ± 6 *§¶	9 ± 4 *§¶	7 ± 3 *§¶	7 ± 3 *§¶	
	CONV	40 ± 7	13 ± 8 *§¶	28 ± 8 *†§°◆	30 ± 4 *†§¶°◆	33 ± 6 *†§¶°◆	
	dPP	39 ± 3	9 ± 2 *§¶	28 ± 4 *†§°◆	31 ± 5 *†§¶°◆	31 ± 7 *†§¶°◆	

Médias ± dp; IC, índice cardíaco; IRVS, índice de resistência vascular sistêmica; IRVP, índice de resistência vascular pulmonar; ITVD, índice de trabalho ventricular direito; ITSVE, índice de trabalho ventricular esquerdo; IVS, índice de volume sistólico; \* $P<0,05$  vs. TB; † $P<0,05$  vs. TC; ‡ $P<0,05$  vs. T1; † $P<0,05$  vs. T2; § $P<0,05$  vs. *Sham*; ¶ $P<0,05$  vs. *LPS*; ° $P<0,05$  vs. *Hemo*; ◆ $P<0,05$  vs. *Hemo+LPS*; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; t, tempo; gt, interação grupo x tempo.

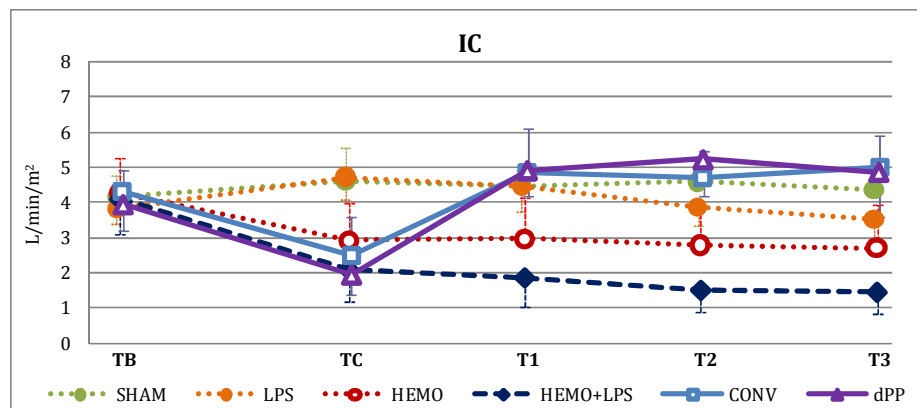


Figura 15. Representação gráfica das médias e dp de índice cardíaco (IC) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 5 e no texto

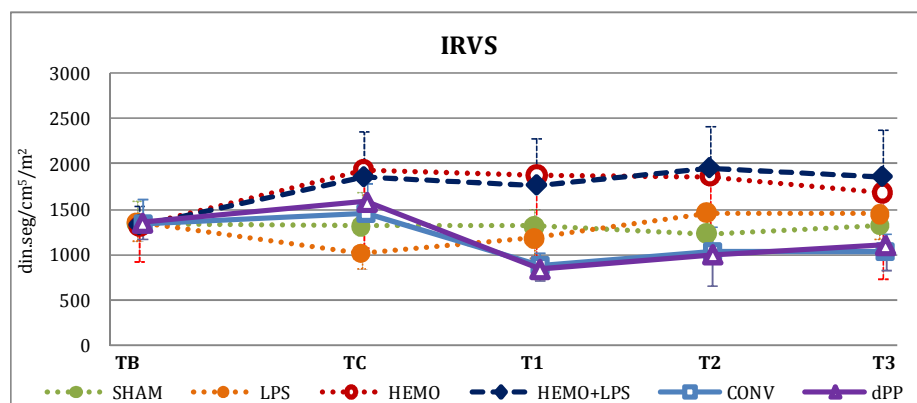


Figura 16. Representação gráfica das médias e dp de índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 5 e no texto

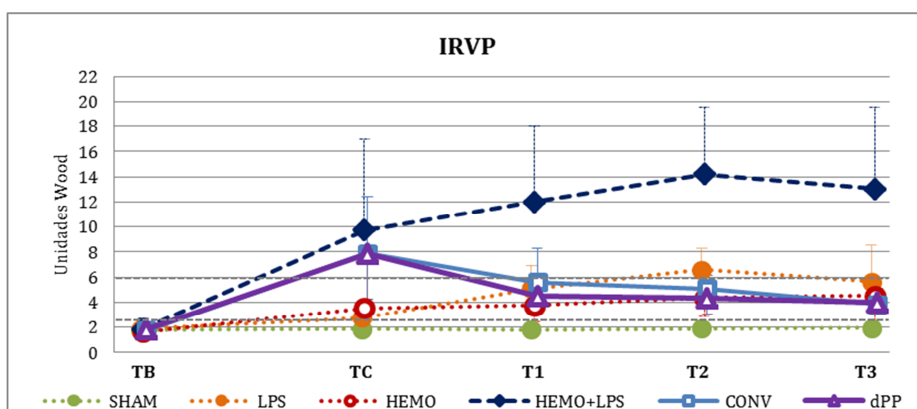


Figura 17. Representação gráfica das médias e dp de índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 5 e no texto

Aumentos marcantes na relação IRVP:IRVS (tabela 5, figura 18) foram observados nos grupos submetidos à hemorragia com endotoxemia, sendo que em TC, os

três grupos já apresentaram aumento estatisticamente significativo em relação ao *Sham* (todos,  $P < 0,001$ ). A partir de T1, ambos os grupos tratados mostraram uma tendência à queda nesta relação. Embora, em T3 eles ainda fossem estatisticamente superiores ao *Sham* (*Conv*,  $P = 0,017$ ; *dPP*,  $P = 0,013$ ), quedas estatisticamente significantes em relação a *Hemo+LPS* foram observadas no grupo *dPP* a partir de T2 ( $P = 0,003$ ) e, em T3, também no grupo *Conv* (ambos,  $P = 0,002$ ). O grupo *Hemo* não demonstrou alterações significantes ao longo do tempo enquanto o grupo *LPS* demonstrou diferença estatística em relação ao *Sham* a partir de T1 que perdurou até T3 ( $P \leq 0,004$ ).

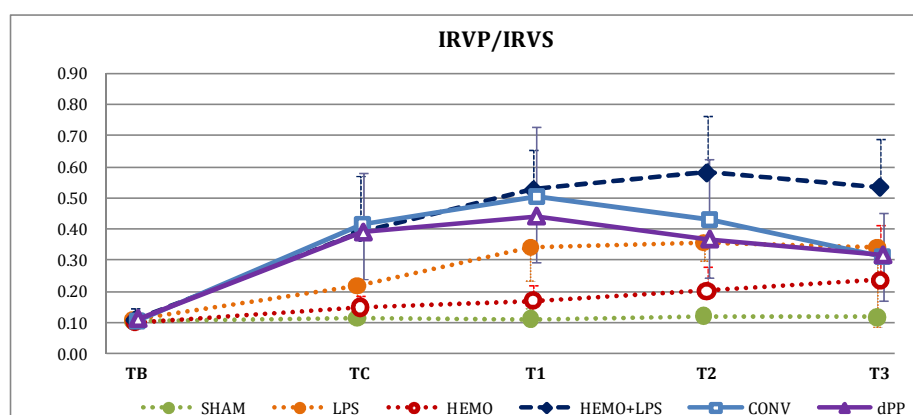


Figura 18. Representação gráfica das médias e dp da razão índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) : índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 5 e no texto

Em relação ao ITSVD, (tabela 5, figura 19), os grupos *Hemo* e *Hemo+LPS* apresentaram queda em relação ao grupo *Sham* bem como valores consistentemente abaixo de  $5 \text{ g/m}^2/\text{bat}$  do TC ao T3. O grupo *LPS* apresentou aumento relativo em T1 e T2, cuja média permaneceu abaixo de  $10 \text{ g/m}^2/\text{bat}$ . Os grupos *Conv* e *dPP* acompanharam a tendência à queda em TC observada no grupo *Hemo+LPS*, mas apresentaram aumento a partir de T1 que chegou a  $11 \pm 3 \text{ g/m}^2/\text{bat}$  no grupo *dPP*. Em T3, os grupos *Conv* e *dPP* apresentaram-se superiores ao *Hemo* (*Conv* e *dPP*,  $P < 0,001$ ), *Hemo+LPS* (*Conv* e *dPP*,  $P < 0,001$ ) e *LPS* (*Conv*,  $P = 0,031$ ; *dPP*,  $P = 0,002$ ).

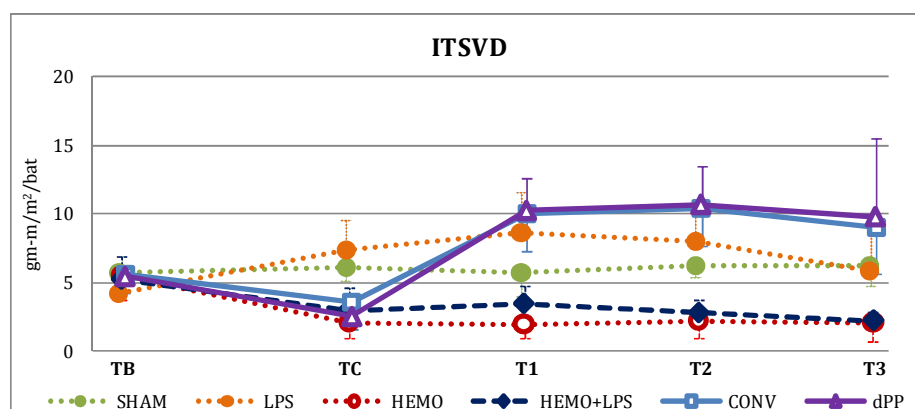


Figura 19. Representação gráfica das médias e dp de índice de trabalho sistólico ventricular direito (ITSVD) nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 5 e no texto

Todos os grupos demonstraram diferença significativa ao *Sham* no índice de trabalho sistólico ventricular esquerdo (ITSVE, tabela 5, figura 20). Em TC, queda marcante foi observada nos grupos que sofreram choque hemorrágico ( $P < 0,001$  vs. *Sham*). Os grupos tratados apresentaram aumento progressivo em ITSVE sendo que, em T3, permaneceram estatisticamente inferiores ao grupo *Sham* e superiores aos grupos *Hemo* e *Hemo+LPS*. Em relação ao TB, *LPS* demonstrou queda estatística a partir de T1 (T1,  $P = 0,008$ ; T2 e T3,  $P < 0,001$ ).

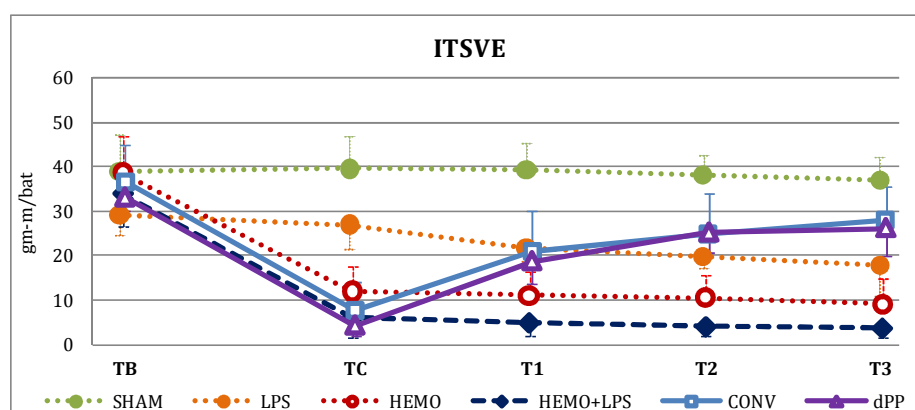


Figura 20. Representação gráfica das médias e dp de índice de trabalho sistólico ventricular esquerdo (ITSVE) nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 5 e no texto

Em TC quedas significantes no IVS (tabela 5, figura 21) foram observadas nos grupos submetidos a hemorragia (todos,  $P < 0,001$  vs. *Sham*). Aumento progressivo foi observado nos grupos *Conv* e *dPP* sendo que em T1 já apresentavam diferença estatística em relação aos grupos *Hemo* e *Hemo+LPS*, mas, em T3, ainda permaneceram inferiores ao grupo *Sham* (todos,  $P < 0,001$ ). Diferença estatística foi observada entre os grupos *Sham* e *LPS* de T1 ao T3.

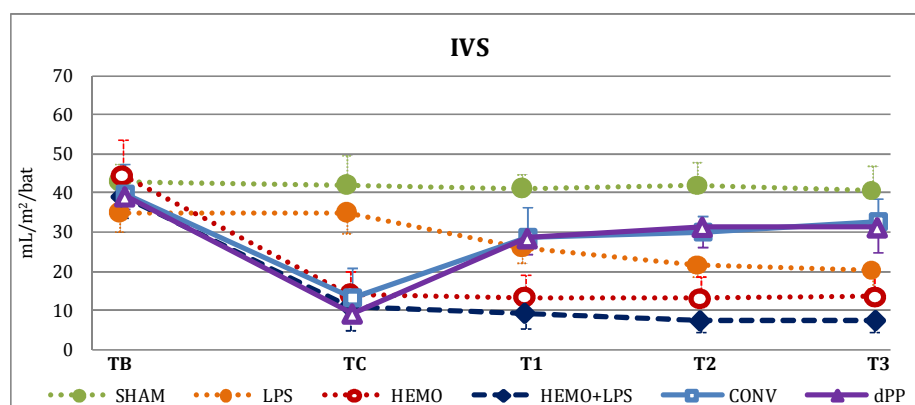


Figura 21. Representação gráfica das médias e dp de índice de volume sistólico (IVS) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 5 e no texto

A tabela 6 demonstra os dados obtidos pela TEE. Alterações em fração de ejeção ventricular esquerda (FE) não foram significantes entre grupos, permanecendo todas as médias acima de 55% em todos os tempos experimentais. O grupo *Hemo* apresentou aumento relevante no desvio padrão em T3, devido à intensa deterioração mensurada em um dos animais do grupo.

Tabela 6 – Mensurações por ecocardiografia transesofágica nos tempos experimentais – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

VARIÁVEL	GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
FE %	SHAM	67,0 ± 6,4	66,7 ± 3,9	64,6 ± 4,3	66,0 ± 2,8	65,7 ± 3,0	g: P<0,426 t: P<0,050 gt: P<0,022
	LPS	62,2 ± 4,7	65,6 ± 3,6	62,5 ± 5,3	58,5 ± 9,6	59,1 ± 8,6	
	HEMO	68,4 ± 5,3	63,7 ± 7,0	65,6 ± 8,5	66,8 ± 9,1	59,1 ± 20,1*	
	HEMO+LPS	66,8 ± 5,8	59,7 ± 6,1	61,2 ± 5,6	59,7 ± 4,2	59,1 ± 5,6*	
	CONV	63,8 ± 5,9	60,1 ± 11,5	68,4 ± 5,2 †	66,9 ± 6,9	63,8 ± 8,5	
	dPP	62,0 ± 7,0	62,8 ± 9,7	68,1 ± 10,3	66,6 ± 7,8	65,3 ± 8,7	
IADF cm²/m²	SHAM	16,4 ± 3,7	15,9 ± 3,0	17,4 ± 1,6	16,7 ± 1,9	16,6 ± 1,9	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	14,9 ± 1,7	14,7 ± 2,7	12,2 ± 3,7 *†§	11,5 ± 3,9 *†§	11,8 ± 4,2 *†§	
	HEMO	14,5 ± 2,0	6,9 ± 2,3 *§¶	7,1 ± 2,5 *§¶	7,5 ± 2,7 *§¶	7,2 ± 3,1 *§¶	
	HEMO+LPS	15,8 ± 2,2	7,5 ± 2,2 *§¶	6,5 ± 1,3 *§¶	5,8 ± 1,3 *§¶	6,3 ± 1,3 *§¶	
	CONV	15,2 ± 1,9	6,9 ± 2,2 *§¶	10,6 ± 1,6 *†§•	12,2 ± 1,5 *†§•	14,4 ± 3,7 †‡!°	
	dPP	15,4 ± 2,7	6,9 ± 2,1 *§¶	10,8 ± 3,1 *†§°	12,3 ± 2,6 *†§°	14,5 ± 3,1 †‡!°	
IASF cm²/m²	SHAM	8,2 ± 2,5	8,2 ± 1,9	8,7 ± 1,5	8,4 ± 1,4	8,4 ± 1,0	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	8,1 ± 1,1	7,7 ± 1,7	6,4 ± 1,5 *	6,8 ± 2,9	6,9 ± 3,2	
	HEMO	7,0 ± 1,6	3,5 ± 1,3 *§¶	3,5 ± 1,4 *§¶	3,6 ± 1,6 *§¶	3,8 ± 1,4 *§¶	
	HEMO+LPS	7,9 ± 1,7	4,0 ± 1,1 *§¶	3,4 ± 0,6 *§¶	3,2 ± 0,8 *§¶	3,5 ± 0,8 *§¶	
	CONV	7,9 ± 1,5	3,6 ± 1,0 *§¶	5,3 ± 1,1 *†§	6,0 ± 1,1 *†§°	7,1 ± 2,0 †°	
	dPP	8,4 ± 1,8	3,5 ± 1,6 *§¶	4,6 ± 1,4 *§	5,8 ± 1,7 *†§•	7,5 ± 2,5 †‡!°	

Médias ± dp; FE, fração de ejeção; IADF, índice de área diastólica ventricular esquerda final; IASF, índice de área sistólica final ventricular esquerda; \*P<0,05 vs. TB; †P<0,05 vs. TC; ‡P<0,05 vs. T1; †P<0,05 vs. T2; §P<0,05 vs. Sham; ¶P<0,05 vs. LPS; °P<0,05 vs. Hemo; •P<0,05 vs. Hemo+LPS; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; t, tempo; gt, interação grupo x tempo.

No índice da área diastólica final ventricular esquerda (IADF, figura 22), houve intensa queda em TC nos grupos que sofreram hemorragia (*todos*, P<0,001). Os grupos

tratados apresentaram aumento progressivo idêntico do T1 ao T3 ( $P=1,0$ ). Em T1, ambos já apresentaram aumento em relação ao grupo *Hemo+LPS* ( $P\leq 0,01$ ) e, em T3, não apresentaram diferença em relação aos grupos *Sham* ou *LPS*. Nesse tempo, *LPS* apresentou-se inferior ao *Sham* ( $P=0,004$ ). Alterações envolvendo o índice de área sistólica final ventricular esquerda (IASF, tabela 6) acompanharam, em sua maior parte, alterações em IADF, exceto que a recuperação dos grupos tratados em relação ao grupo *Hemo+LPS* se deu estatisticamente em T2 e, em T2 e T3, o grupo *LPS* não apresentou diferença estatística em relação ao grupo *Sham*.

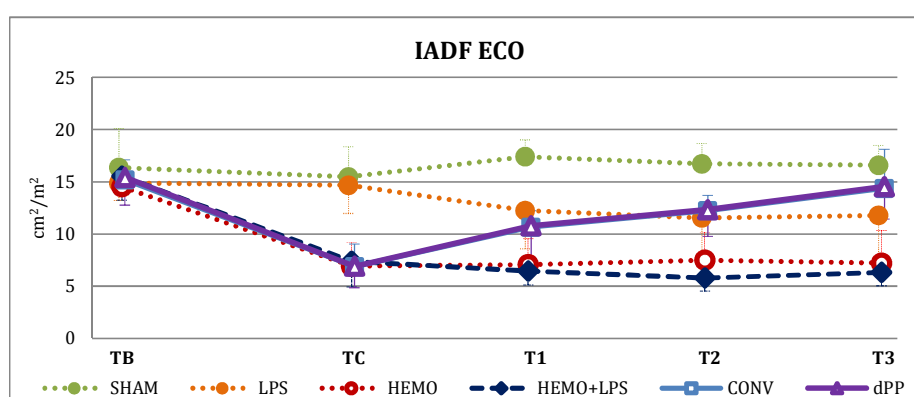


Figura 22. Representação gráfica das médias e dp de índice da área diastólica final ventricular esquerda (IADF), obtidos por ecodopplercardiografia transesofágica, nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 6 e no texto

Dados da tonometria jejunal nos diferentes grupos e tempos experimentais estão representados na tabela 7.

Com relação à PrPa (tabela 7, figura 23), houve aumento significativo em TC nos três grupos submetidos ao choque composto, quando comparados ao *Sham* (todos,  $P\leq 0,002$ ). Enquanto o aumento no grupo *Hemo+LPS* foi persistente (T1-T3,  $P<0,001$  vs. *Sham*), os grupos tratados apresentaram queda nesta variável sendo que, em T1, já não apresentavam diferença estatística em relação ao *Sham*. Nos grupos *Hemo* e *LPS* o aumento relativo em PrPa não apresentou diferença estatística em relação ao *Sham*.

Em TC, queda no pH<sub>i</sub> (tabela 7, figura 24) também foi marcante nos três grupos submetidos ao choque hemorrágico com endotoxemia ( $P\leq 0,002$  vs. *Sham*). Valores do grupo *Hemo+LPS* permaneceram abaixo de *Sham* em todos os momentos subsequentes (T1 e T3,  $P<0,001$ ; T2,  $P=0,008$  vs. *Sham*). Nos grupos tratados, diferença estatística em relação ao *Sham* permaneceu em T1 (*Conv*,  $P<0,001$ ; *dPP*,  $P=0,013$ ). Aumento relativo ao grupo *Hemo+LPS* foi observado somente em T3 (*Conv* e *dPP*,  $P<0,001$ ).



Tabela 7 – Tonometria jejunal dos diferentes grupos nos tempos experimentais – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

VARIÁVEL	GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
PrPa mmHg	SHAM	25 ± 9	28 ± 8	27 ± 9	26 ± 9	26 ± 8	g: P=0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	23 ± 5	33 ± 6	36 ± 6	40 ± 11 *	39 ± 13 *	
	HEMO	17 ± 4	39 ± 28 *	38 ± 28 *	42 ± 30 *	40 ± 32 *	
	HEMO+LPS	19 ± 7	64 ± 22 *§¶	65 ± 19 *§¶°	69 ± 18 *§¶°	71 ± 22 *§¶°	
	CONV	29 ± 16	72 ± 19 *§¶°	51 ± 26 *†	37 ± 28 †•	33 ± 33 †•	
	dPP	22 ± 7	64 ± 20 *§¶	36 ± 11 *†•	26 ± 11 †•	20 ± 9 †•	
PrCO <sub>2</sub> mHg	SHAM	66 ± 8	69 ± 8	69 ± 8	68 ± 7	69 ± 7	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	64 ± 10	76 ± 12 *	81 ± 14 *	84 ± 19 *	85 ± 19 *	
	HEMO	61 ± 6	81 ± 12 *	84 ± 16 *	82 ± 19 *	78 ± 19 *	
	HEMO+LPS	61 ± 8	100 ± 12 *§¶°	103 ± 7 *§¶°	103 ± 7 *§¶°	102 ± 9 *§°	
	CONV	71 ± 17	103 ± 10 *§¶°	91 ± 15 *†§	78 ± 21 †•	78 ± 24 ††‡	
	dPP	65 ± 6	94 ± 11 *§	84 ± 12 *•	70 ± 14 †•	64 ± 14 ††‡¶	
pHi	SHAM	7,25 ± 0,07	7,24 ± 0,06	7,25 ± 0,07	7,26 ± 0,07	7,25 ± 0,06	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	7,27 ± 0,07	7,18 ± 0,09	7,15 ± 0,08	7,14 ± 0,11	7,06 ± 0,31 *	
	HEMO	7,27 ± 0,03	7,05 ± 0,20 *	7,07 ± 0,21 *	7,06 ± 0,23 *	7,10 ± 0,24	
	HEMO+LPS	7,28 ± 0,05	6,94 ± 0,12 *§¶	6,88 ± 0,10 *§¶	6,98 ± 0,36 *§	6,77 ± 0,23 *§¶°	
	CONV	7,20 ± 0,10	6,85 ± 0,16 *§¶	6,89 ± 0,16 *§¶	7,09 ± 0,30 ††	7,08 ± 0,16 ††•	
	dPP	7,26 ± 0,07	6,94 ± 0,08 *§¶	6,99 ± 0,09 *§	7,12 ± 0,10 †	7,20 ± 0,09 ††•	

Médias ± dp; PrPa, diferença de pressão regional-arterial de CO<sub>2</sub>; PrCO<sub>2</sub>, pressão parcial de dióxido de carbono regional da mucosa jejunal; pHi, pH da mucosa jejunal; \*P<0,05 vs. TB; †P<0,05 vs. TC; ‡P<0,05 vs. T1; ¶P<0,05 vs. T2; §P<0,05 vs. Sham; ¶P<0,05 vs. LPS; °P<0,05 vs. Hemo; •P<0,05 vs. Hemo+LPS; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; t, tempo; gt, interação grupo x tempo.

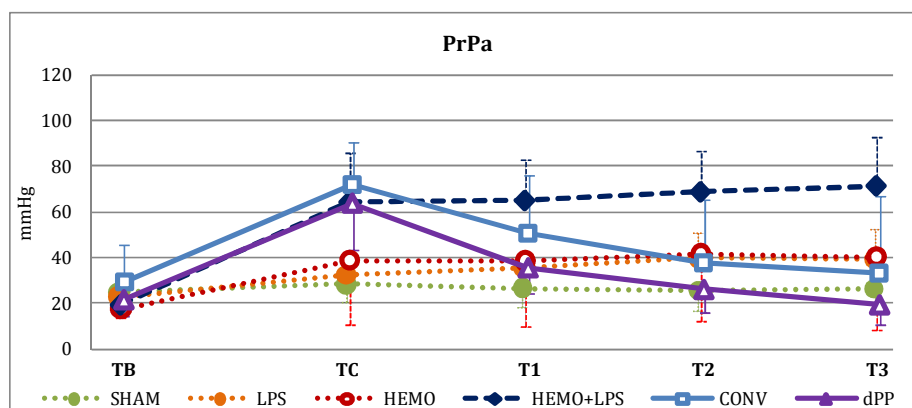


Figura 23. Representação gráfica das médias e dp de diferença de pressão regional-arterial de CO<sub>2</sub> (PrPa) nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 7 e no texto

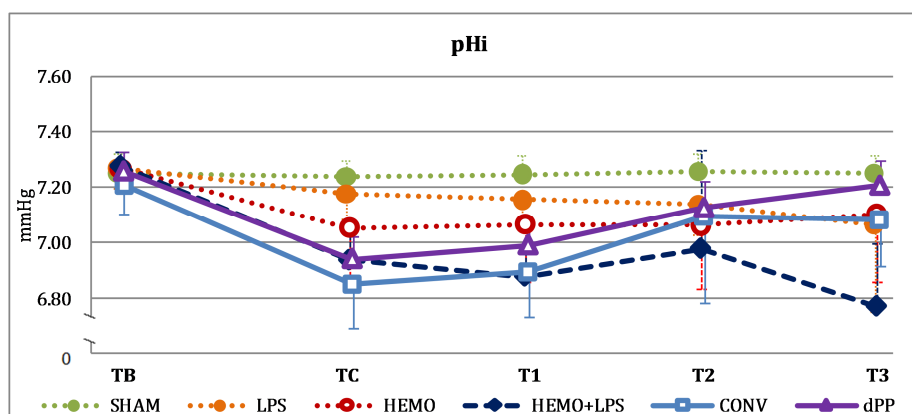


Figura 24. Representação gráfica das médias e dp de pH da mucosa jejunal (pHi) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 7 e no texto

Dados pertinentes ao Ht, gasometria arterial e gasometria venosa mista encontram-se na tabela 8.

Tabela 8 – Hematócrito, gasometria arterial e gasometria venosa mista dos diferentes grupos nos tempos experimentais – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

VARIÁVEL	GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
Ht %	SHAM	28 ± 2	29 ± 2	29 ± 2	29 ± 2	29 ± 2	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	29 ± 2	33 ± 3 *	35 ± 3 *§	37 ± 3 *†§	39 ± 2 *††§	
	HEMO	29 ± 2	29 ± 3	29 ± 3 ¶	29 ± 3 ¶	28 ± 3 ¶	
	HEMO+LPS	29 ± 3	29 ± 2	30 ± 3 ¶	30 ± 3 ¶	29 ± 3 ¶	
	CONV	28 ± 2	29 ± 4	23 ± 3 *†§¶°♦	23 ± 3 *†§¶°♦	24 ± 4 *†§¶°♦	
	dPP	29 ± 3	29 ± 3	23 ± 3 *†§¶°♦	22 ± 5 *†§¶°♦	22 ± 5 *†§¶°♦	
pH	SHAM	7,44 ± 0,02	7,45 ± 0,03	7,45 ± 0,02	7,45 ± 0,02	7,46 ± 0,02	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	7,43 ± 0,03	7,38 ± 0,03 *	7,37 ± 0,04 *	7,37 ± 0,03 *	7,36 ± 0,05 *	
	HEMO	7,41 ± 0,04	7,31 ± 0,07 *§	7,31 ± 0,07 *§	7,32 ± 0,08 *§	7,31 ± 0,12 *	
	HEMO+LPS	7,44 ± 0,04	7,28 ± 0,10 *§	7,20 ± 0,09 *†§¶°	7,19 ± 0,10 *†§¶°	7,19 ± 0,10 *†§¶°	
	CONV	7,42 ± 0,03	7,20 ± 0,12 *§¶	7,19 ± 0,12 *§¶°	7,27 ± 0,09 *††§	7,33 ± 0,11 *††§♦	
	dPP	7,42 ± 0,04	7,22 ± 0,11 *§¶	7,21 ± 0,08 *§¶	7,31 ± 0,07 *††§♦	7,37 ± 0,07 ††♦	
PaCO <sub>2</sub> mmHg	SHAM	42,1 ± 2,3	43,4 ± 4,4	43,1 ± 2,6	43,4 ± 3,4	42,4 ± 2,7	g: P=0,294 t: P<0,001 gt: P=0,279
	LPS	42,8 ± 2,8	47,3 ± 3,6	48,8 ± 5,1	49,3 ± 4,8	50,1 ± 6,4	
	HEMO	43,4 ± 2,4	46,5 ± 7,7	46,3 ± 7,6	44,7 ± 6,4	43,7 ± 9,3	
	HEMO+LPS	41,6 ± 2,2	43,8 ± 9,0	47,0 ± 10,0	43,7 ± 8,3	42,0 ± 7,4	
	CONV	42,5 ± 1,0	46,8 ± 6,2	50,6 ± 4,8	47,6 ± 7,1	45,8 ± 10,1	
	dPP	43,0 ± 3,2	45,9 ± 4,5	50,3 ± 5,8	45,5 ± 5,1	43,0 ± 4,4	
PaO <sub>2</sub> mmHg	SHAM	224,3 ± 17,5	225,4 ± 15,2	221,5 ± 14,9	216,5 ± 14,2	221,3 ± 17,7	g: P=0,108 t: P<0,001 gt: P=0,031
	LPS	231,2 ± 14,9	211,3 ± 22,7	196,4 ± 34,3 *	189,3 ± 33,4 *	182,5 ± 31,6 *†§	
	HEMO	237,9 ± 6,2	216,9 ± 16,3	210,0 ± 14,7 *	212,2 ± 13,3 *	210,0 ± 21,4 *	
	HEMO+LPS	240,9 ± 20,6	219,8 ± 19,4	217,3 ± 17,1 *	215,1 ± 18,8 *	212,7 ± 21,1 *	
	CONV	223,9 ± 10,6	219,3 ± 22,8	206,0 ± 26,4	194,5 ± 26,1 *†	187,3 ± 38,9 *†§	
	dPP	233,7 ± 15,0	202,5 ± 32,1 *	197,4 ± 23,5 *	208,0 ± 36,7 *	211,2 ± 29,3	
PaO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub>	SHAM	458 ± 29	461 ± 33	456 ± 31	447 ± 32	458 ± 39	g: P=0,289 t: P<0,001 gt: P=0,150
	LPS	466 ± 33	433 ± 45	404 ± 74	398 ± 72	383 ± 71	
	HEMO	480 ± 16	442 ± 40	431 ± 36	435 ± 38	428 ± 51	
	HEMO+LPS	484 ± 45	442 ± 44	434 ± 34	433 ± 39	426 ± 44	
	CONV	465 ± 42	440 ± 58	431 ± 56	406 ± 59	394 ± 70	
	dPP	466 ± 22	406 ± 62	406 ± 52	426 ± 67	433 ± 54	
SaO <sub>2</sub> %	SHAM	99,6 ± 0,1	99,7 ± 0,1	99,6 ± 0,1	99,6 ± 0,1	99,6 ± 0,1	g: P=0,083 t: P<0,001 gt: P=0,031
	LPS	99,7 ± 0,1	99,5 ± 0,1	99,4 ± 0,3	99,3 ± 0,3	99,2 ± 0,4 *	
	HEMO	99,7 ± 0,0	99,5 ± 0,1	99,5 ± 0,1	99,5 ± 0,2	99,4 ± 0,2	
	HEMO+LPS	99,7 ± 0,1	99,5 ± 0,1	99,4 ± 0,1	99,4 ± 0,1 *	99,3 ± 0,2 *	
	CONV	99,6 ± 0,1	99,3 ± 0,5	99,2 ± 0,5 *	99,3 ± 0,3 *	99,0 ± 1,0 *†§♦	
	dPP	99,7 ± 0,1	99,2 ± 0,6 *§	99,3 ± 0,3 *	99,4 ± 0,4	99,5 ± 0,2 †▫	
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mmol/L	SHAM	27,8 ± 1,9	28,9 ± 2,0	29,2 ± 1,7	29,5 ± 2,1	29,0 ± 1,7	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	27,8 ± 1,4	27,6 ± 1,5	27,0 ± 1,3	27,0 ± 1,5	27,0 ± 2,2	
	HEMO	27,0 ± 2,2	22,5 ± 5,3 *§	22,6 ± 5,5 *§	22,1 ± 5,9 *§	21,8 ± 7,4 *	
	HEMO+LPS	27,3 ± 1,6	19,6 ± 5,3 *§¶	17,3 ± 4,1 *§¶°	15,4 ± 3,3 *†§¶°	15,3 ± 4,1 *†§¶°	
	CONV	26,5 ± 1,5	17,6 ± 5,3 *§¶	18,7 ± 4,4 *§¶	21,0 ± 3,1 *†§¶°♦	23,0 ± 3,2 *††§♦	
	dPP	27,2 ± 3,1	18,2 ± 5,0 *§¶	19,2 ± 3,1 *§¶	22,2 ± 2,9 *††§♦	24,3 ± 3,0 ††♦	
EB mmol/L	SHAM	4,0 ± 1,7	5,1 ± 1,7	5,6 ± 1,5	5,8 ± 1,7	5,4 ± 1,3	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	3,7 ± 1,8	2,7 ± 1,6	2,1 ± 1,4	2,1 ± 1,4	2,1 ± 2,3	
	HEMO	2,8 ± 2,4	(3,0) ± 5,8 *§	(2,7) ± 6,1 *§	(2,9) ± 6,8 *§	(3,3) ± 8,8 *§	
	HEMO+LPS	3,5 ± 1,9	(6,1) ± 6,4 *§¶	(9,7) ± 5,1 *†§¶°	(11,6) ± 4,6 *†§¶°	(11,7) ± 5,7 *†§¶°	
	CONV	2,7 ± 1,7	(9,7) ± 7,2 *§¶°	(9,2) ± 6,6 *§¶°	(5,3) ± 4,3 *††§¶°♦	(2,5) ± 4,7 *††§♦	
	dPP	3,1 ± 3,1	(8,4) ± 6,6 *§¶	(8,1) ± 4,1 *§¶	(3,5) ± 4,0 *††§♦	(0,4) ± 4,0 ††♦	
SvO <sub>2</sub> %	SHAM	79,2 ± 5,1	81,3 ± 3,8	81,7 ± 4,3	80,2 ± 3,6	81,0 ± 3,8	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	76,8 ± 7,1	82,6 ± 4,8	79,9 ± 6,8	77,0 ± 6,7	73,8 ± 9,7	
	HEMO	81,1 ± 4,6	57,4 ± 21,0 *§¶	58,1 ± 21,1 *§¶	55,0 ± 21,5 *§¶	50,2 ± 24,3 *§¶	
	HEMO+LPS	82,8 ± 5,1	50,0 ± 14,2 *§¶	49,2 ± 11,8 *§¶	49,2 ± 8,7 *††§¶°	33,9 ± 7,2 *††§¶°	
	CONV	77,9 ± 3,9	47,5 ± 23,1 *§¶	69,9 ± 9,1 †♦	72,3 ± 6,3 †♦	72,2 ± 8,7 †♦	
	dPP	80,7 ± 3,1	41,8 ± 17,1 *§¶	68,5 ± 7,8 *†♦	74,7 ± 6,5 †♦	76,5 ± 6,1 †♦	

continua

Tabela 8 – Hematócrito, gasometria arterial e venosa mista dos diferentes grupos nos tempos experimentais – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010 (conclusão)

VARIÁVEL	GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
Na+ mmol/L	SHAM	136,3 ± 4,1	133,9 ± 4,2	135,5 ± 4,6	135,1 ± 5,1	132,4 ± 6,4	g: P=0,348 t: P<0,001 gt: P=0,992
	LPS	138,3 ± 4,9	136,3 ± 6,0	136,5 ± 6,9	134,0 ± 5,3	133,3 ± 5,4	
	HEMO	134,5 ± 3,5	131,1 ± 3,4	132,0 ± 4,9	130,3 ± 3,2	129,3 ± 3,3	
	HEMO+LPS	136,9 ± 3,3	132,9 ± 4,9	133,7 ± 5,2	133,4 ± 5,2	132,6 ± 4,5	
	CONV	137,8 ± 1,8	135,4 ± 3,5	135,7 ± 2,8	133,9 ± 2,1	133,0 ± 1,9	
	dPP	139,2 ± 17,5	134,3 ± 4,1	140,7 ± 12,1	135,0 ± 11,9	134,7 ± 13,3	
K+ mmol/L	SHAM	4,0 ± 0,2	4,2 ± 0,3	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,4	4,4 ± 0,5	g: P=0,035 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	3,9 ± 0,3	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,4	4,6 ± 0,6 *	5,2 ± 0,7 *†‡	
	HEMO	4,0 ± 0,3	4,8 ± 1,5 *	5,3 ± 1,3 *	5,8 ± 1,2 *†§	6,6 ± 1,3 *†‡§¶	
	HEMO+LPS	3,8 ± 0,3	4,8 ± 0,9 *	4,9 ± 0,8 *	5,6 ± 0,9 *†	6,2 ± 1,1 *†‡§	
	CONV	4,1 ± 0,2	5,2 ± 1,5 *	4,5 ± 0,7	5,1 ± 1,0 *	5,5 ± 1,0 *‡	
	dPP	3,9 ± 0,2	4,6 ± 0,9	4,2 ± 0,5	5,1 ± 0,8 *‡	5,5 ± 0,9 *†‡	
Lactato mmol/L	SHAM	2,0 ± 0,3	1,6 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	1,6 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,7 ± 0,7	2,6 ± 1,3	
	HEMO	1,6 ± 0,4	4,9 ± 4,6 *	4,9 ± 4,7 *	5,4 ± 5,0 *	6,2 ± 6,3 *§	
	HEMO+LPS	1,6 ± 0,3	6,8 ± 3,6 *§¶	9,0 ± 3,1 *§¶	10,6 ± 2,9 *†§¶°	11,3 ± 3,6 *†§¶°	
	CONV	1,4 ± 0,5	8,5 ± 5,8 *§¶	9,1 ± 5,2 *§¶	7,3 ± 4,5 *§¶	5,0 ± 4,0 *†‡♦	
	dPP	1,6 ± 0,4	8,3 ± 3,2 *§¶	8,9 ± 2,2 *§¶	6,1 ± 2,1 *†§♦	3,9 ± 1,7 †‡♦	

Médias ± dp; a, arterial; v, venoso misto; Ht, hematócrito;  $\text{HCO}_3^-$ , bicarbonato arterial; EB, excesso de base;  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ , razão de pressão arterial de oxigênio para fração inspirada de oxigênio; Na+, sódio; K+, potássio; \* $P<0,05$  vs. TB; † $P<0,05$  vs. TC; ‡ $P<0,05$  vs. T1; § $P<0,05$  vs. T2; ¶ $P<0,05$  vs. Sham; ° $P<0,05$  vs. LPS; ♦ $P<0,05$  vs. Hemo; † $P<0,05$  vs. Hemo+LPS; ‡ $P<0,05$  vs. Conv; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; t, tempo; gt, interação grupo x tempo; parênteses indicam números negativos.

Não houve alterações dignas de nota em relação ao Ht (tabela 8, figura 25) nos grupos Sham, Hemo e Hemo+LPS nos tempos experimentais. No grupo LPS houve aumento progressivo e significativo (T1-T3,  $P\leq 0,001$  vs. Sham). Nos grupos tratados, observou-se queda nos tempos de tratamento em relação ao Sham (T1: Conv,  $P=0,002$ ; dPP,  $P=0,003$  vs. Sham).

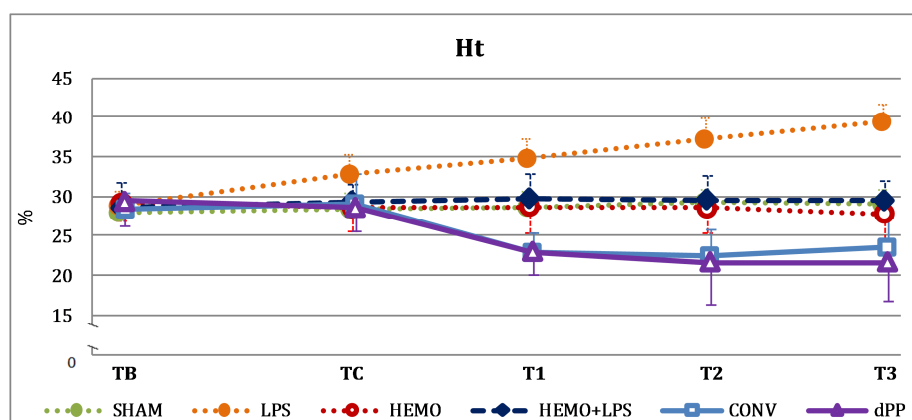


Figura 25. Representação gráfica das médias e dp de hematócrito (Ht) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 8 e no texto

Entre as demais variáveis mensuradas por meio de gasometria arterial (tabela 8), pH (figura 26), bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ , figura 27) e excesso de base (EB, figura 28) apresentaram comportamentos semelhantes. Em TC, todos os grupos que sofreram hemorragia apresentaram queda significativa nestas variáveis em relação ao grupo *Sham*. O grupo *Hemo* manteve os níveis de TC nestas três variáveis nos tempos subsequentes, sendo pH e  $\text{HCO}_3^-$  inferiores em relação ao grupo *Sham* em T1 e T2 e EB inferior em todos os tempos experimentais. O grupo *Hemo+LPS* apresentou queda progressiva nestas variáveis, sendo que do T1 ao T3 pH arterial e EB foram significativamente inferiores a todos os demais grupos experimentais e, em T3, o mesmo ocorreu com o  $\text{HCO}_3^-$ . Nos grupos tratados houve uma tendência à melhora destes valores. Em T3, o grupo *Conv* ainda apresentou valores inferiores ao *Sham* com relação ao pH ( $P=0,009$ ),  $\text{HCO}_3^-$  ( $P=0,018$ ) e EB ( $P=0,006$ ). Já o grupo *dPP*, apesar de demonstrar tendências semelhantes ao grupo *Conv*, não apresentou diferença estatística em relação ao grupo *Sham* em T3 em nenhum dos três parâmetros (pH,  $P=0,190$ ;  $\text{HCO}_3^-$ ,  $P=0,122$ ; EB,  $P=0,086$ ). Contudo, os valores de  $\text{HCO}_3^-$  e as médias de EB de ambos os grupos tratados puderam ser considerados dentro do intervalo de normalidade em T3. Entre T2 e T3 ambos os grupos tratados apresentaram recuperação em relação ao grupo *Hemo+LPS*, embora não em relação ao grupo *Hemo*. O grupo *LPS* apresentou apenas discreta queda relativa em pH, permanecendo dentro dos limites considerados normais clinicamente.

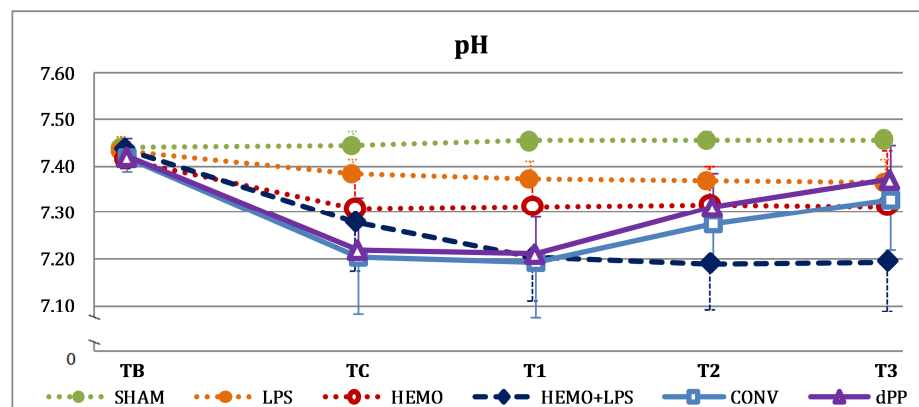


Figura 26. Representação gráfica das médias e dp de pH arterial (pH) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 8 e no texto

Em T3 o grupo *Conv* apresentou queda significativa na saturação arterial de oxigênio ( $\text{SaO}_2$ , figura 29) em relação ao grupo *Sham* ( $P<0,001$ ) ao *dPP* ( $P=0,005$ ). Contudo, tal queda não foi considerada clinicamente significativa, pois a média permaneceu superior a 99% e o dp 1%. O mesmo foi considerado para a queda estatística

em TC no grupo *dPP* em relação ao *Sham* ( $P=0,039$ ). Outras variações relativas ocorreram, sem significado estatístico ou clínico.

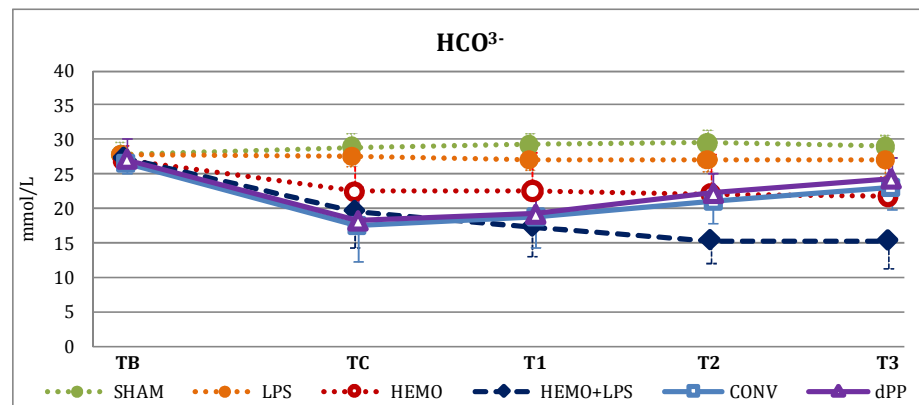


Figura 27. Representação gráfica das médias e dp de bicarbonato arterial ( $\text{HCO}_3^-$ ) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 8 e no texto

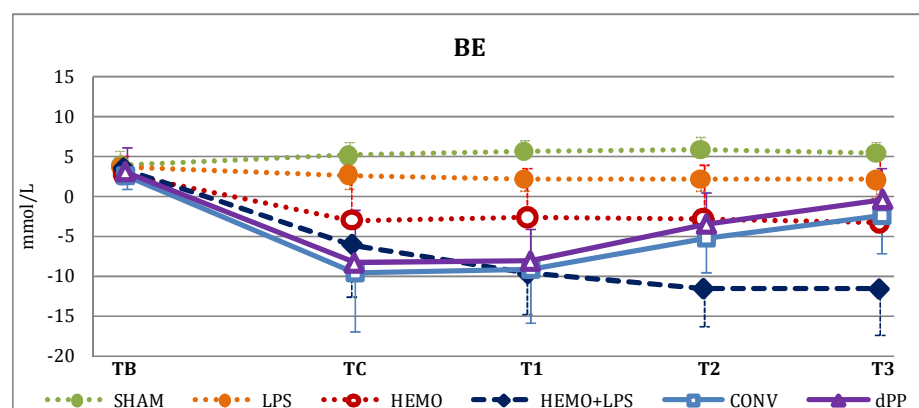


Figura 28. Representação gráfica das médias e dp de excesso de base (BE) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 8 e no texto

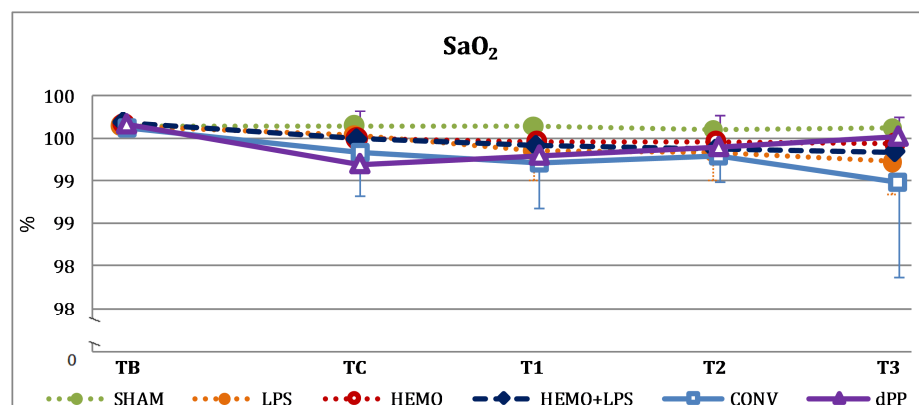


Figura 29. Representação gráfica das médias e dp de saturação arterial de oxigênio ( $\text{SaO}_2$ ) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 8 e no texto

Houve queda relativa em pressão arterial de oxigênio ( $PaO_2$ ; tabela 8), sendo que *LPS* e *Conv* apresentam-se inferiores em relação ao *Sham* em T3 ( $P=0,010$  e  $P=0,030$ , respectivamente). Outros grupos apresentaram queda relativa, não significativa em relação ao grupo *Sham*. Contudo, ao se considerar a relação  $PaO_2:FiO_2$ , nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre grupos ou dentro dos grupos ao longo do tempo. A relação mais baixa observada foi no grupo *LPS*, em T3 ( $383 \pm 71$ ).

Considerando a gasometria venosa mista, houve queda significativa na  $SvO_2$  (tabela 8, figura 30) no TC nos grupos *Hemo*, *Hemo+LPS*, *Conv* e *dPP* (todos,  $P<0,001$ ). Os valores nos grupos *Hemo* e *Hemo+LPS* permaneceram baixos nos tempos seguintes, sendo que houve queda relativa maior em *Hemo+LPS* ao longo do tempo, que se tornou inferior ao grupo *Hemo* a partir do T2 ( $P=0,014$ ). Os grupos *Conv* e *dPP* apresentaram rápida recuperação desta variável, sendo que em T1 já não apresentavam diferença em relação ao grupo *Sham* e já apresentavam aumento significativo em relação ao grupo *Hemo+LPS* (*Conv*,  $P=0,003$  e *dPP*,  $P=0,007$ ). Em relação ao grupo *Hemo*, observou-se aumento em  $SvO_2$  nos grupos tratados a partir do T2 (*Conv*,  $P=0,028$ ; *dPP*,  $P=0,008$ ). O grupo *LPS* não alterou-se significativamente ao longo do tempo.

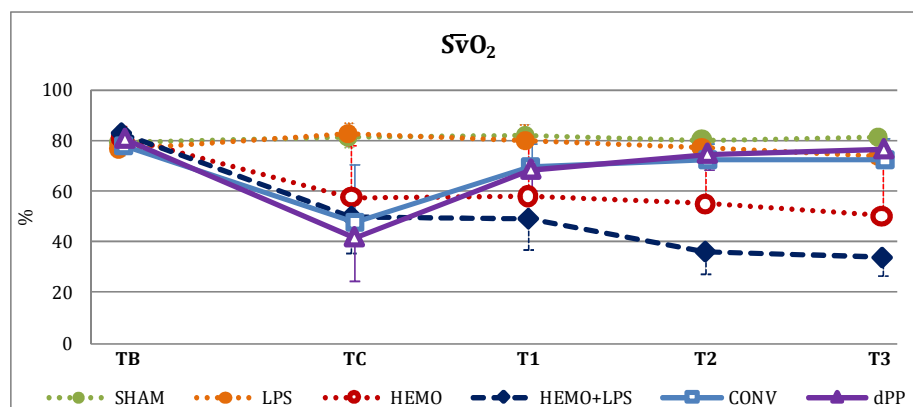


Figura 30. Representação gráfica das médias e dp de saturação venosa mista de oxigênio ( $SvO_2$ ) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 8 e no texto

Aumentos progressivos e significantes nos valores de potássio ( $K^+$ ; tabela 8, figura 31) foram observados nos grupos *Hemo* (T2,  $P=0,030$ ; T3,  $P<0,001$  vs. *Sham*) e *Hemo+LPS* (T3,  $P<0,001$  vs. *Sham*). Nos grupos *Conv* e *dPP* houve tendência ao aumento em TC, seguido de queda em T1 e discreto aumento progressivo em T2 e T3. Embora sem significância em relação ao grupo *Sham*, em T3 a média em ambos os grupos foi de 5,5 mmol/L; acima do limite considerado clinicamente normal. O grupo *LPS* também apresentou aumento relativo do  $K^+$  ao longo dos tempos experimentais.

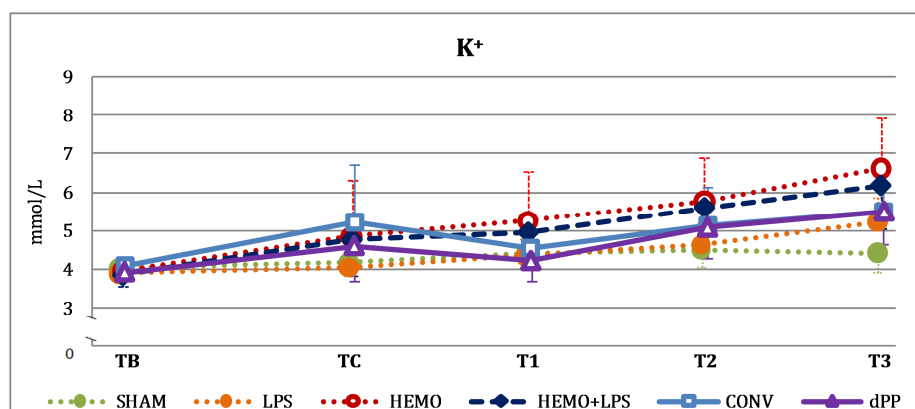


Figura 31. Representação gráfica das médias e dp de potássio ( $K^+$ ) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 8 e no texto

Hiperlactatemia (tabela 8, figura 32) foi mais intensa no grupo *Hemo+LPS*, que apresentou aumento progressivo ao longo dos tempos experimentais, sendo que em T2 e T3 apresentou-se superior a todos os outros grupos experimentais. Também em T2 e T3, os grupos tratados apresentaram queda progressiva. Em T2 o grupo *dPP* já apresentava valores de lactato inferiores aos de *Hemo+LPS* ( $P=0,028$ ). Em T3, ambos os grupos apresentaram valores sem diferença estatística em relação ao *Sham* e inferiores aos valores de *Hemo+LPS* (ambos,  $P<0,001$ ). O grupo *Hemo* apresentou níveis crescentes que só alcançaram significância em relação ao grupo *Sham* em T3 ( $P=0,016$ ) e o grupo *LPS* não apresentou aumento significativo em qualquer aspecto.

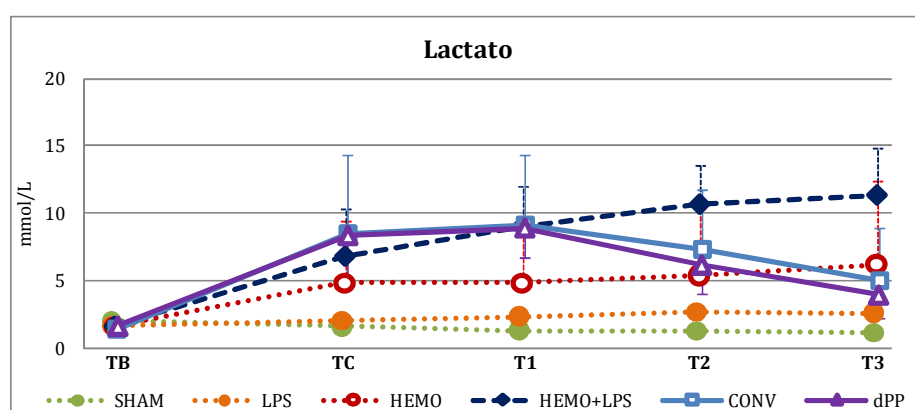


Figura 32. Representação gráfica das médias e dp de concentração de lactato dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 8 e no texto

Resultados dos cálculos de oxigenação incluindo  $Q_s/Q_t$ ,  $DO_2I$ ,  $VO_2I$  e  $O_2ER$  estão representados na tabela 9 e figuras subsequentes.

Tabela 9 – Cálculos de oxigenação dos diferentes grupos nos tempos experimentais – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

VARIÁVEL	GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
Qs/Qt %	SHAM	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	g: P=0,010 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,2	
	HEMO	1,3 ± 0,1	2,5 ± 2,1	2,4 ± 2,1	2,6 ± 2,1	3,5 ± 3,1 *§¶	
	HEMO+LPS	1,3 ± 0,1	2,6 ± 1,3	2,6 ± 1,3	3,6 ± 1,2 *§¶	3,8 ± 1,1 *§¶	
	CONV	1,4 ± 0,1	4,0 ± 3,5 *§¶	1,6 ± 0,3 †	1,5 ± 0,1 †♦	1,5 ± 0,2 †°♦	
	dPP	1,3 ± 0,1	4,2 ± 3,9 *§¶	1,6 ± 0,2 †	1,5 ± 0,2 †♦	1,4 ± 0,1 †°♦	
DO <sub>2</sub> I mL/min/m <sup>2</sup>	SHAM	559 ± 79	636 ± 136	616 ± 75	644 ± 69	619 ± 90	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	531 ± 61	739 ± 117 *	729 ± 90 *	679 ± 92 *	656 ± 116 *	
	HEMO	607 ± 168	402 ± 153 *§¶	409 ± 166 *§¶	381 ± 145 *§¶	358 ± 165 *§¶	
	HEMO+LPS	560 ± 112	267 ± 139 *§¶	269 ± 121 *§¶	214 ± 86 *§¶°	203 ± 80 *§¶	
	CONV	591 ± 99	340 ± 128 *§¶	533 ± 117 †¶♦	510 ± 89 †¶♦	568 ± 126 †°♦	
	dPP	568 ± 155	265 ± 70 *§¶	548 ± 111 †¶♦	536 ± 82 †♦	503 ± 119 †♦	
VO <sub>2</sub> I mL/min/m <sup>2</sup>	SHAM	128 ± 13	134 ± 24	127 ± 14	142 ± 20	130 ± 19	g: P=0,188 t: P<0,001 gt: P=0,016
	LPS	136 ± 36	140 ± 23	153 ± 32	164 ± 52	171 ± 48 *	
	HEMO	127 ± 24	153 ± 39	151 ± 38	152 ± 38	151 ± 35	
	HEMO+LPS	110 ± 15	123 ± 50	129 ± 48 §	134 ± 46	133 ± 51	
	CONV	145 ± 29	160 ± 32	167 ± 34	151 ± 27	172 ± 78	
	dPP	122 ± 18	148 ± 17	181 ± 50 *†§	147 ± 22 ‡	129 ± 24 ‡	
O <sub>2</sub> ER %	SHAM	23,5 ± 4,9	21,4 ± 3,7	21,0 ± 4,5	22,3 ± 3,8	21,6 ± 3,7	g: P<0,001 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	25,9 ± 7,0	19,4 ± 4,7	21,5 ± 6,7	24,2 ± 6,5	27,1 ± 9,4	
	HEMO	21,8 ± 4,6	44,3 ± 20,2 *§¶	43,5 ± 20,3 *§¶	46,6 ± 20,6 *§¶	51,2 ± 23,4 *§	
	HEMO+LPS	20,3 ± 4,6	51,3 ± 13,6 *§¶	52,0 ± 11,3 *§¶	64,4 ± 8,4 *†‡§¶°	66,7 ± 6,9 *†‡§¶°	
	CONV	24,6 ± 3,7	53,8 ± 22,2 *§¶	32,4 ± 8,6 †♦	29,9 ± 5,6 †♦	29,7 ± 7,6 †°♦	
	dPP	22,1 ± 3,2	59,0 ± 16,4 *§¶	33,4 ± 7,7 *†♦	28,1 ± 6,5 †°♦	26,5 ± 6,3 †°♦	

Médias ± dp; Qs/Qt, *shunt* intrapulmonar; DO<sub>2</sub>I, índice de oferta de oxigênio; VO<sub>2</sub>I, índice de consumo de oxigênio; O<sub>2</sub>ER, extração de oxigênio; \*P<0,05 vs. TB; †P<0,05 vs. TC; ‡P<0,05 vs. T1; †P<0,05 vs. T2; §P<0,05 vs. Sham; ¶P<0,05 vs. LPS; °P<0,05 vs. Hemo; ♦P<0,05 vs. Hemo+LPS; °P<0,05 vs. Conv; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; t, tempo; gt, interação grupo x tempo.

DO<sub>2</sub>I (tabela 9, figura 33) foi significativamente reduzida nos grupos que sofreram choque hemorrágico (TC, P<0,001 vs. Sham para todos), chegando a valores inferiores a 500 mL/min/m<sup>2</sup>. As quedas nos grupos Hemo e Hemo+LPS foram sustentadas, com diferença estatística entre estes dois grupos apenas em T2 (P=0,036). Os grupos tratados responderam prontamente à terapia, sendo que em T1 já apresentaram aumento significativo em relação ao grupo Hemo+LPS (ambos, P<0,001), sem diferenças estatísticas em relação ao Sham, e suas médias se encontraram no intervalo entre 500 e 600 mL/min/m<sup>2</sup>.

VO<sub>2</sub>I (tabela 9) não apresentou alterações relevantes ao longo dos tempos experimentais. No grupo LPS houve aumento relativo em T3 em relação ao TB e no grupo dPP houve aumento em T1, significativo em relação ao grupo Sham (P=0,031), que logo retornou a valores sem diferença estatística dos demais.



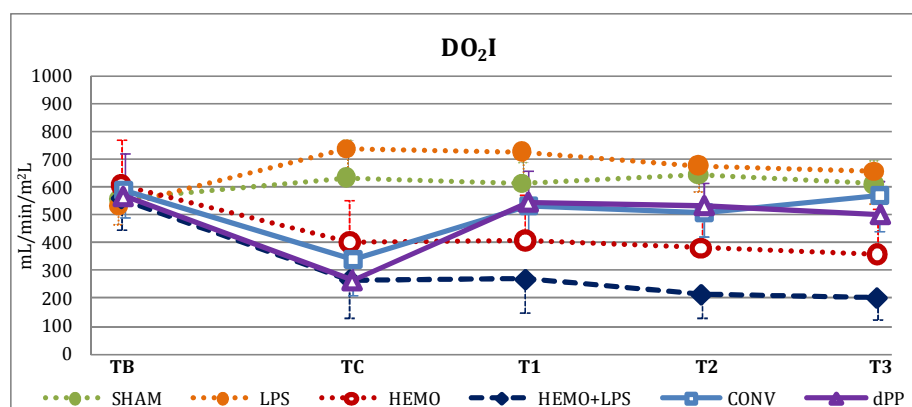


Figura 33. Representação gráfica das médias e dp de índice de oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>I) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 9 e no texto

O<sub>2</sub>ER (tabela 9, figura 34) aumentou agudamente no TC nos grupos submetidos ao choque hemorrágico (todos,  $P < 0,001$ ). Enquanto no grupo *Hemo* este aumento foi sustentado, no grupo *Hemo+LPS* houve aumento adicional a partir de T2 que o tornou estatisticamente superior a todos os demais grupos. Em T1 os grupos tratados apresentaram rápida queda nesta taxa, com redução significativa em relação ao grupo *Hemo+LPS* (*Conv*,  $P = 0,003$ ; *dPP*,  $P = 0,009$ ) e sem diferença estatística em relação ao grupo *Sham*. Em T2, apresentaram queda em relação ao grupo *Hemo*. O grupo *LPS* não apresentou alterações relevantes.

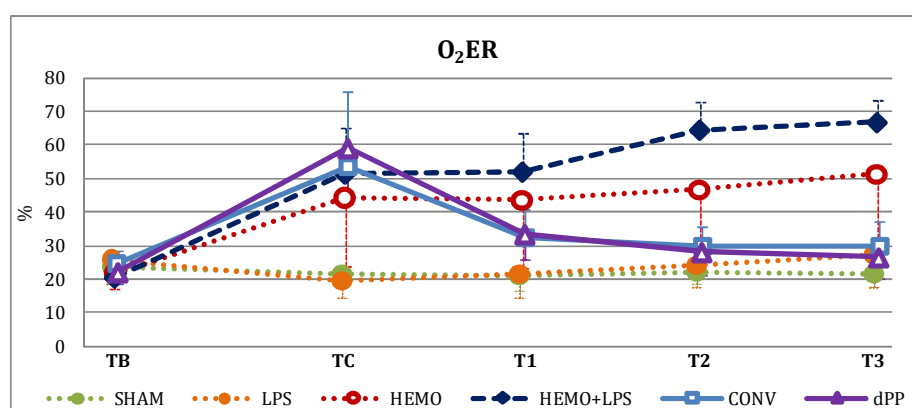


Figura 34. Representação gráfica das médias e dp de taxa de extração de oxigênio (O<sub>2</sub>ER) dos diferentes grupos nos tempos experimentais; dados estatísticos encontram-se na tabela 9 e no texto

### 4.2.3 Tomografia por impedância elétrica

As tabelas 10 e 11 demonstram dados de  $dZt$  e  $dZt$ -TB, respectivamente. Ambas as tabelas incluem mensurações por RDI, como descrito nos métodos, demonstradas em UA e em porcentagem do total. Alterações globais equivalem às 4 RDIs.

À análise da impedância global (tabela 10, figura 35), o grupo *Sham* não apresentou alterações dignas de nota. O grupo *LPS* demonstrou aumento relativo ao TB (T2,  $P=0,024$ ; T3,  $P=0,012$ ) enquanto os grupos *Hemo* (T1-T3,  $P\leq 0,014$ ) e *Hemo+LPS* (T1,  $P=0,003$ ; T3,  $P<0,001$  vs. TB) demonstraram queda relativa ao longo do tempo. Os grupos *Conv* e *dPP* demonstraram comportamento semelhante ao longo dos tempos experimentais, com queda relativa em TC seguida de aumento progressivo e significativo aos respectivos TB e TC (*Conv*: T1,  $P=0,002$  vs. TC; T2,  $P=0,015$  vs. T1; T2 e T3,  $P<0,001$  vs. TB e TC; *dPP*: T1,  $P<0,001$  vs. TC;  $P=0,015$  vs. TB; T2 e T3,  $P<0,001$  vs. TB e TC).

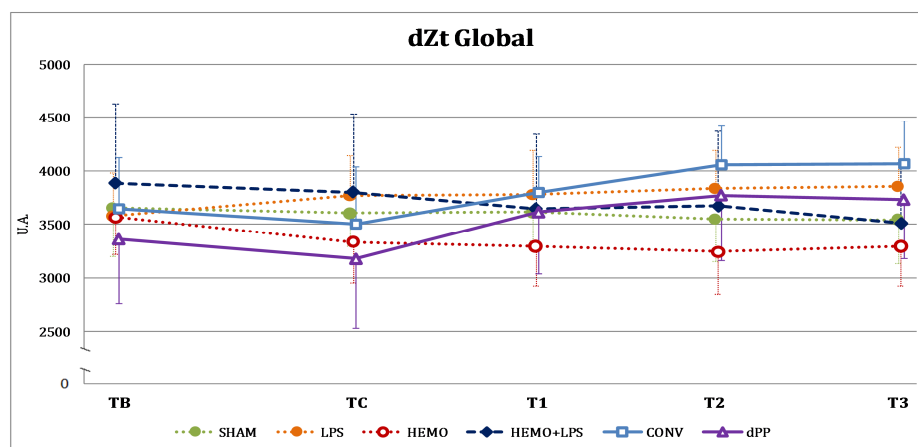


Figura 35. Representação gráfica das médias e dp de alterações na impedância elétrica relativa ventilatória, referentes à distribuição corrente, com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental ( $dZt$ ); UA, unidades arbitrárias; dados estatísticos encontram-se na tabela 10 e no texto

Tabela 10 – Alterações na impedância relativa da distribuição corrente com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental (dZt) – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

VARIÁVEL	GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
Global UA	SHAM	3650 ± 445	3603 ± 305	3612 ± 267	3548 ± 396	3542 ± 410	g: P=0,371 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	3579 ± 400	3767 ± 381	3780 ± 410	3835 ± 354 *	3855 ± 367 *	
	HEMO	3564 ± 340	3332 ± 382	3291 ± 371 *	3239 ± 391 *	3293 ± 370 *	
	HEMO+LPS	3882 ± 751	3800 ± 733	3646 ± 697 *	3670 ± 702	3512 ± 568 †‡	
	CONV	3644 ± 484	3498 ± 546	3798 ± 339 †	4051 ± 371 *†‡°	4064 ± 405 *†‡°	
dPP	3359 ± 597	3175 ± 644	3614 ± 573 *†	3773 ± 614 *†	3731 ± 549 *†		
RDI 1 UA	SHAM	505 ± 115	529 ± 98	535 ± 89	526 ± 99	518 ± 105	g: P=0,054 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	440 ± 115	498 ± 147	517 ± 152 *	533 ± 138 *	524 ± 142 *	
	HEMO	443 ± 115	381 ± 113 *	366 ± 101 *	356 ± 89 *¶	378 ± 97 *	
	HEMO+LPS	484 ± 109	476 ± 104	446 ± 84	443 ± 95	429 ± 65	
	CONV	475 ± 113	430 ± 139	569 ± 153 *†°	647 ± 163 *†‡°♦	675 ± 158 *†‡°♦	
dPP	421 ± 121	362 ± 99 *	517 ± 114 *†	548 ± 125 *†°	559 ± 152 *†°		
RDI 2 UA	SHAM	1323 ± 166	1300 ± 133	1289 ± 145	1283 ± 158	1263 ± 145	g: P=0,244 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	1419 ± 212	1509 ± 184	1531 ± 217	1554 ± 199 *	1560 ± 212 *	
	HEMO	1343 ± 105	1250 ± 148	1262 ± 132	1245 ± 132	1264 ± 113	
	HEMO+LPS	1530 ± 378	1467 ± 365	1415 ± 383 *	1426 ± 415	1333 ± 339 *†	
	CONV	1422 ± 218	1328 ± 227	1469 ± 202 †	1579 ± 261 *†	1615 ± 274 *†‡	
dPP	1357 ± 312	1276 ± 339	1508 ± 328 *†	1603 ± 374 *†	1605 ± 337 *†		
RDI 3 UA	SHAM	1467 ± 236	1409 ± 179	1420 ± 154	1381 ± 216	1402 ± 235	g: P=0,482 t: P<0,001 gt: P=0,937
	LPS	1428 ± 254	1410 ± 265	1370 ± 267	1383 ± 272	1409 ± 248	
	HEMO	1437 ± 246	1407 ± 245	1368 ± 251	1355 ± 271	1363 ± 271	
	HEMO+LPS	1481 ± 233	1497 ± 230	1453 ± 174	1456 ± 158	1449 ± 143	
	CONV	1407 ± 300	1428 ± 310	1386 ± 300	1386 ± 267	1333 ± 253	
dPP	1283 ± 289	1265 ± 280	1237 ± 245	1240 ± 195	1193 ± 187		
RDI 4 UA	SHAM	257 ± 58	269 ± 47	274 ± 46	265 ± 50	266 ± 55	g: P=0,362 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	185 ± 60	235 ± 51 *	249 ± 48 *	248 ± 50 *	245 ± 67 *	
	HEMO	239 ± 69	200 ± 52	200 ± 44	190 ± 49 *	190 ± 48 *	
	HEMO+LPS	274 ± 90	248 ± 95	222 ± 78 *	232 ± 77 *	195 ± 55 *†°	
	CONV	230 ± 99	202 ± 121	259 ± 91 †	316 ± 99 *†‡°	315 ± 81 *†‡°♦	
dPP	208 ± 51	183 ± 57	250 ± 56 *†	274 ± 58 *†	264 ± 50 *†		
RDI 1 %	SHAM	13,7 ± 1,8	14,6 ± 1,8	14,7 ± 1,7	14,7 ± 1,6	14,6 ± 2,0	g: P=0,130 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	12,2 ± 2,6	13,2 ± 3,5	13,6 ± 3,6 *	13,9 ± 3,3 *	13,5 ± 3,2 *	
	HEMO	12,5 ± 3,2	11,5 ± 3,2	11,3 ± 3,2 *	11,2 ± 3,0 *	11,6 ± 3,2	
	HEMO+LPS	12,5 ± 1,8	12,6 ± 1,7	12,3 ± 1,4	12,1 ± 1,6	12,3 ± 1,3	
	CONV	13,0 ± 1,9	12,1 ± 2,2	14,9 ± 3,1 *†	15,8 ± 2,8 *†°♦	16,5 ± 2,7 *†‡°♦	
dPP	12,6 ± 2,9	11,4 ± 2,0 *	14,5 ± 2,8 *†	14,6 ± 2,6 *†	14,9 ± 2,8 *†		
RDI 2 %	SHAM	36,5 ± 4,7	36,2 ± 3,6	35,7 ± 3,6	36,3 ± 4,1	35,9 ± 4,3	g: P=0,211 t: P=0,082 gt: P=0,013
	LPS	39,7 ± 5,3	40,2 ± 4,2	40,6 ± 4,3	40,6 ± 4,6	40,5 ± 4,7	
	HEMO	37,9 ± 3,3	37,7 ± 3,7	38,5 ± 3,1	38,6 ± 3,4	38,6 ± 3,3	
	HEMO+LPS	39,1 ± 3,4	38,3 ± 3,5	38,2 ± 3,5	38,1 ± 4,4	37,2 ± 3,7 *	
	CONV	39,3 ± 5,9	38,4 ± 5,9	38,9 ± 5,7	39,1 ± 5,7	39,7 ± 5,0	
dPP	40,3 ± 5,1	40,0 ± 5,9	41,6 ± 4,9	42,2 ± 4,6 *†	42,8 ± 4,9 *†§		
RDI 3 %	SHAM	40,1 ± 3,6	39,0 ± 3,0	39,3 ± 2,7	38,8 ± 3,4	39,4 ± 3,3	g: P=0,118 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	39,9 ± 6,3	37,4 ± 6,2 *	36,3 ± 6,6 *	36,0 ± 6,5 *	36,6 ± 6,1 *	
	HEMO	40,2 ± 4,8	42,1 ± 4,4	41,4 ± 4,5	41,6 ± 4,8	41,1 ± 4,5	
	HEMO+LPS	38,6 ± 3,6	39,8 ± 3,4	40,6 ± 3,5 *	40,6 ± 4,3 *	42,0 ± 3,3 *†	
	CONV	38,5 ± 5,9	40,8 ± 6,0 *	36,5 ± 6,8 *†	34,4 ± 6,7 *†‡°♦	33,0 ± 6,2 *†‡°♦	
dPP	38,2 ± 5,2	40,0 ± 5,2	34,2 ± 4,1 *†	33,1 ± 4,3 *†°♦	32,3 ± 5,1 *†°♦		
RDI 4 %	SHAM	7,0 ± 1,2	7,5 ± 1,4	7,6 ± 1,4	7,5 ± 1,3	7,5 ± 1,3	g: P=0,342 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	5,1 ± 1,3	6,2 ± 1,0 *	6,6 ± 0,9 *	6,5 ± 1,1 *	6,3 ± 1,6 *	
	HEMO	6,7 ± 1,6	6,0 ± 1,5	6,1 ± 1,2	5,8 ± 1,3	5,8 ± 1,5	
	HEMO+LPS	7,0 ± 1,4	6,4 ± 1,9	6,0 ± 1,8 *	6,2 ± 1,6	5,6 ± 1,5 *	
	CONV	6,2 ± 2,1	5,5 ± 2,7	6,7 ± 1,9 †	7,7 ± 1,7 *†‡	7,7 ± 1,3 *†‡♦	
dPP	6,2 ± 1,2	5,8 ± 1,5	6,9 ± 1,3 †	7,3 ± 1,1 *†	7,1 ± 1,1 †		

Médias ± dp; Global, alterações globais da impedância relativa em unidades arbitrárias; RDI, região de interesse; UA, unidades arbitrárias; \*P<0,05 vs. TB; †P<0,05 vs. TC; ‡P<0,05 vs. T1; ¶P<0,05 vs. T2; §P<0,05 vs. Sham; ¶P<0,05 vs. LPS; °P<0,05 vs. Hemo; ♦P<0,05 vs. Hemo+LPS; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; t, tempo; gt, interação grupo x tempo.

Tabela 11 – Alterações na impedância relativa da distribuição corrente com definição do *baseline* no TB (dZt-TB) – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

VARIÁVEL	GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
Global UA	SHAM	3658 ± 422	3443 ± 301	3372 ± 260 *	3325 ± 367 *	3275 ± 380 *	g: P=0,159 t: P<0,001 gt: P=0,002
	LPS	3582 ± 394	3602 ± 422	3565 ± 436	3593 ± 400	3561 ± 415	
	HEMO	3569 ± 337	3502 ± 383	3373 ± 330	3287 ± 299 *	3243 ± 295 *†	
	HEMO+LPS	3887 ± 748	3990 ± 813	3733 ± 688 †	3703 ± 643 †	3668 ± 488 †	
	CONV	3650 ± 486	3756 ± 548	3519 ± 380	3345 ± 382 *†	3136 ± 403 *†‡	
	dPP	3376 ± 598	3387 ± 721	3248 ± 712	3040 ± 535 *†	2870 ± 491 *†‡♦	
RDI 1 UA	SHAM	502 ± 112	514 ± 96	513 ± 89	510 ± 108	499 ± 115	g: P=0,343 t: P=0,006 gt: P<0,001
	LPS	437 ± 115	487 ± 157	503 ± 160 *	519 ± 153 *	507 ± 153 *	
	HEMO	446 ± 114	405 ± 116	383 ± 105 *	378 ± 98 *	382 ± 102 *	
	HEMO+LPS	490 ± 107	494 ± 113	459 ± 92	457 ± 93	433 ± 73 *†	
	CONV	475 ± 113	464 ± 145	538 ± 133 *†	555 ± 141 *†°	553 ± 136 *†	
	dPP	421 ± 119	393 ± 111	493 ± 153 *†	477 ± 127 *†	470 ± 133 †	
RDI 2 UA	SHAM	1337 ± 162	1249 ± 106	1209 ± 106 *	1209 ± 129 *	1178 ± 112 *	g: P=0,191 t: P<0,001 gt: P=0,002
	LPS	1429 ± 214	1449 ± 168	1447 ± 208	1469 ± 207	1458 ± 220	
	HEMO	1351 ± 106	1355 ± 165	1347 ± 131	1320 ± 121	1314 ± 119	
	HEMO+LPS	1527 ± 382	1597 ± 419	1506 ± 402	1490 ± 391	1498 ± 329	
	CONV	1431 ± 226	1481 ± 194	1365 ± 145 †	1297 ± 200 *†	1230 ± 166 *†‡	
	dPP	1366 ± 316	1401 ± 390	1350 ± 331	1272 ± 271 †	1213 ± 261 *†‡	
RDI 3 UA	SHAM	1466 ± 231	1336 ± 151 *	1311 ± 131 *	1257 ± 195 *	1248 ± 212 *	g: P=0,080 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	1424 ± 263	1328 ± 240	1265 ± 241 *	1249 ± 234 *	1243 ± 226 *	
	HEMO	1441 ± 256	1440 ± 289	1353 ± 284	1302 ± 276 *†	1259 ± 258 *†	
	HEMO+LPS	1486 ± 231	1499 ± 237	1401 ± 143	1385 ± 123	1382 ± 89 *†	
	CONV	1400 ± 305	1462 ± 343	1254 ± 318 *†	1123 ± 241 *†‡	995 ± 225 *†‡♦	
	dPP	1293 ± 284	1290 ± 297	1083 ± 299 *†	967 ± 221 *†‡♦	868 ± 243 *†‡§¶°♦	
RDI 4 UA	SHAM	249 ± 58	254 ± 46	253 ± 47	259 ± 45	262 ± 51	g: P=0,348 t: P=0,110 gt: P<0,001
	LPS	179 ± 51	223 ± 54 *	240 ± 51 *	243 ± 49 *	241 ± 52 *	
	HEMO	223 ± 77	192 ± 76	181 ± 66 *	181 ± 65 *	185 ± 64	
	HEMO+LPS	263 ± 88	272 ± 103	246 ± 82	250 ± 81	233 ± 55 †	
	CONV	229 ± 93	222 ± 106	245 ± 78	260 ± 77 †	256 ± 62	
	dPP	201 ± 55	201 ± 68	226 ± 57	234 ± 61	236 ± 71	
RDI 1 %	SHAM	13,6 ± 1,8	14,9 ± 1,7 *	15,1 ± 1,7 *	15,2 ± 1,9 *	15,1 ± 2,2 *	g: P=0,072 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	12,1 ± 2,5	13,4 ± 3,5 *	14,0 ± 3,6 *	14,3 ± 3,4 *	14,1 ± 3,4 *	
	HEMO	12,5 ± 3,1	11,6 ± 3,1	11,5 ± 3,1	11,6 ± 3,0	11,8 ± 3,1	
	HEMO+LPS	12,7 ± 1,8	12,5 ± 2,0	12,4 ± 1,6	12,4 ± 1,8	12,0 ± 1,8	
	CONV	12,9 ± 1,9	12,2 ± 2,5	15,3 ± 3,0 *†°	16,5 ± 2,8 *†‡°♦	17,5 ± 3,0 *†‡°♦	
	dPP	12,6 ± 2,9	11,6 ± 2,2	15,2 ± 2,8 *†°	15,6 ± 2,5 *†°	16,2 ± 2,8 *†°♦	
RDI 2 %	SHAM	36,8 ± 4,7	36,4 ± 3,3	36,0 ± 3,3	36,6 ± 3,8	36,3 ± 4,0	g: P=0,296 t: P=0,004 gt: P=109
	LPS	40,0 ± 5,4	40,4 ± 4,0	40,6 ± 4,1	40,9 ± 4,3	41,0 ± 4,4	
	HEMO	38,0 ± 3,6	38,8 ± 4,1	40,1 ± 3,1	40,3 ± 3,5	40,7 ± 3,4	
	HEMO+LPS	38,9 ± 3,6	39,7 ± 3,7	39,7 ± 3,8	39,6 ± 4,1	40,0 ± 4,0	
	CONV	39,5 ± 6,1	39,9 ± 5,7	39,2 ± 5,2	38,9 ± 5,1	39,4 ± 4,1	
	dPP	40,3 ± 5,2	41,2 ± 6,2	41,6 ± 5,5	41,8 ± 5,2	42,2 ± 5,7	
RDI 3 %	SHAM	40,0 ± 3,6	38,8 ± 2,4	38,9 ± 2,5	37,7 ± 3,2 *	37,9 ± 3,1 *	g: P=0,242 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	39,8 ± 6,7	36,9 ± 5,7 *	35,6 ± 6,4 *	34,9 ± 6,3 *	35,0 ± 6,3 *	
	HEMO	40,2 ± 5,1	40,9 ± 5,8	39,8 ± 6,0	39,3 ± 5,9	38,5 ± 5,5 †	
	HEMO+LPS	38,7 ± 3,7	38,0 ± 3,2	38,3 ± 3,8	38,2 ± 4,1	38,6 ± 3,7	
	CONV	38,3 ± 6,1	38,7 ± 5,9	35,4 ± 7,0 *†	33,6 ± 6,4 *†	31,7 ± 5,5 *†‡¶	
	dPP	38,3 ± 5,1	38,3 ± 5,5	33,2 ± 5,1 *†	31,9 ± 5,3 *†	30,4 ± 7,2 *†‡°♦	
RDI 4 %	SHAM	6,8 ± 1,3	7,4 ± 1,2	7,5 ± 1,3	7,8 ± 1,4 *	8,1 ± 1,5 *	g: P=0,195 t: P<0,001 gt: P<0,001
	LPS	4,9 ± 1,1	6,1 ± 1,0 *	6,7 ± 0,9 *	6,7 ± 0,9 *	6,7 ± 1,1 *	
	HEMO	6,2 ± 1,9	5,6 ± 2,1	5,5 ± 2,0	5,6 ± 2,1	5,8 ± 2,1	
	HEMO+LPS	6,7 ± 1,3	6,7 ± 1,7	6,4 ± 1,5	6,6 ± 1,5	6,2 ± 0,9	
	CONV	6,1 ± 1,9	5,7 ± 2,2	6,9 ± 1,7 †	7,7 ± 1,6 *†	8,1 ± 1,1 *†‡°	
	dPP	5,9 ± 1,2	5,9 ± 1,4	7,0 ± 1,2 *†	7,7 ± 1,3 *†	8,2 ± 1,8 *†‡°	

Médias ± dp; Global, alterações globais da impedância relativa em unidades arbitrárias; RDI, região de interesse; UA, unidades arbitrárias, \*P<0,05 vs. TB; †P<0,05 vs. TC; ‡P<0,05 vs. T1; ¶P<0,05 vs. T2; §P<0,05 vs. Sham; ¶P<0,05 vs. LPS; °P<0,05 vs. Hemo; ♦P<0,05 vs. Hemo+LPS; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; t, tempo; gt, interação grupo x tempo.

Quando analisada em relação ao baseline estabelecido no TB (dZt-TB, tabela 11, figura 36), alterações globais também ocorreram apenas dentro dos respectivos grupos, com exceção do grupo *LPS*, que não apresentou alterações significantes, e do grupo *dPP*, que apresentou redução em T3 significativa em relação ao grupo *Hemo+LPS* ( $P=0,015$ ). No grupo *Sham* queda em dZt-TB foi observada a partir do T1 (T1,  $P=0,019$ ; T2;  $P=0,003$ ; T3,  $P<0,001$  vs. TB). No grupo *Hemo*, queda seguiu o padrão de *Sham*, sendo em T2 inferior ao TB e, em T3, inferior ao TB e TC. Alterações no grupo *Hemo+LPS* ocorreram em relação ao TC (T1,  $P=0,030$ ; T2,  $P=0,010$ ; T3,  $P=0,003$ ). A queda em dZt-TB em T1, T2 e T3 nos grupos tratados foi mais acentuada, sendo que, em T3, dZt-TB apresentou-se inferior ao TB, TC e T1 (*Conv* e *dPP*,  $P<0,001$  para todos).

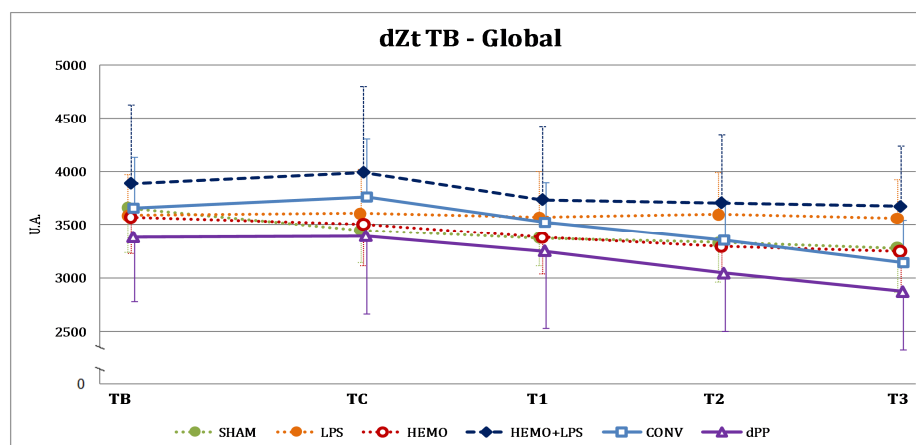


Figura 36. Representação gráfica das médias e dp das alterações na impedância elétrica relativa da distribuição corrente, sendo *baseline* definido no TB (dZt-TB); UA, unidades arbitrárias; dados estatísticos encontram-se na tabela 11 e no texto

Alterações na dEELI (tabela 12, figura 37) já ocorreram a partir do TC em todos os grupos e foram mais acentuadas nos grupos tratados. Nos grupos *Sham* e *LPS*, quedas em relação ao TB foram observadas em todos os tempos e, em T3, também em relação ao TC. Todos os grupos que sofreram hemorragia apresentaram primeiro um aumento relativo ao TB, que os tornaram superiores aos grupos *Sham* e *LPS* no TC (todos,  $P<0,001$ ). Em seguida, discreta queda relativa foi observada nos grupos *Hemo* e *Hemo+LPS*, proporcional à queda sofrida pelos grupos *Sham* e *LPS* de modo que, durante o período equivalente ao tratamento, valores de *Hemo* e *Hemo+LPS* permaneceram estatisticamente acima de *Sham* e *LPS*. A queda acentuada nos grupos *Conv* e *dPP* após TC produziu significância estatística em relação aos grupos *Hemo* e *Hemo+LPS* a partir de T1 ( $P<0,001$ ) e, em T2, houve significância estatística em relação

aos demais grupos (todos,  $P<0,001$ ). Em T3 ambos os grupos apresentaram quedas referentes aos respectivos T2 (*Conv*,  $P<0,001$ ; *dPP*,  $P=0,006$ ).

Tabela 12 – Impedância relativa basal em cada tempo experimental em relação à impedância relativa basal em TB (dEELI); dados representados em unidades arbitrárias – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

GRUPO	TB	TC	T1	T2	T3	FV
SHAM	263 ± 122	(3115) ± 2656 *	(4703) ± 3108 *	(5933) ± 2521 *	(6677) ± 2530 *†	
LPS	212 ± 116	(3230) ± 2422 *	(4477) ± 2288 *	(5634) ± 2745 *	(6245) ± 3033 *†	g: $P<0,001$
HEMO	232 ± 103	3873 ± 1706 *§¶	1325 ± 1465 §¶	(606) ± 1515 †§¶	(2101) ± 1574 †‡§	t: $P<0,001$
HEMO+LPS	163 ± 67	3970 ± 2712 *§¶	1578 ± 2736 §¶	(104) ± 2552 †§¶	(450) ± 2170 †§¶	gt: $P<0,001$
CONV	273 ± 199	5839 ± 4063 *§¶	(6953) ± 4568 *†°♦	(14784) ± 4425 *†‡§¶°♦	(19777) ± 3527 *†‡§¶°♦	
dPP	271 ± 229	4072 ± 1139 *§¶	(8724) ± 6920 *†°♦	(16973) ± 5366 *†‡§¶°♦	(20409) ± 5670 *†‡§¶°♦	

Médias ± dp, \* $P<0,05$  vs. TB; † $P<0,05$  vs. TC; ‡ $P<0,05$  vs. T1; † $P<0,05$  vs. T2; § $P<0,05$  vs. Sham; ¶ $P<0,05$  vs. LPS; ° $P<0,05$  vs. Hemo; ♦ $P<0,05$  vs. Hemo+LPS. Parênteses indicam números negativos; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; t, tempo; gt, interação grupo x tempo.

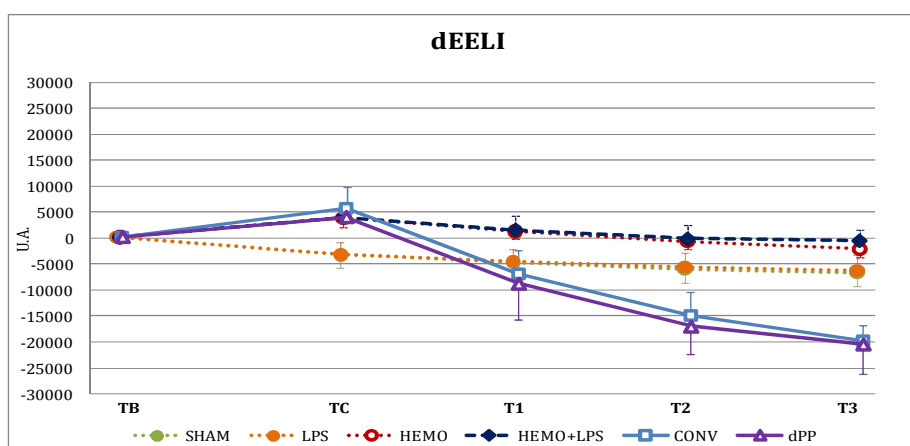


Figura 37. Representação gráfica das médias e dp das impedâncias pulmonares expiratórias finais (dEELI), nos diferentes grupos, nos tempos experimentais, em referência ao tempo basal; UA, unidades arbitrárias; dados estatísticos encontram-se na tabela 12 e no texto

As figuras 38 a 43 demonstram graficamente, em UA e porcentagens, os dados adquiridos pelas diferentes análises de impedância relativa,  $dZt$  e  $dZt-TB$ . Dados estatísticos se encontram nas tabelas 10 e 11.

À análise de distribuição corrente percentual,  $dZt$  e  $dZt-TB$  (porções B e D das figuras 38 a 43) produziram resultados semelhantes em todos os grupos.

No grupo *Sham* (figura 38), nenhuma alteração estatística foi observada em  $dZt$  ou  $dZt\%$ . As quedas em  $dZt-TB$  global observadas do T1 ao T3 (T1,  $P=0,019$ ; T2,  $P=0,003$ ;  $P<0,001$  vs. TB) resultaram de redução da impedância nas RDIs 2 e 3 em UA e das alterações percentuais observadas nas regiões 1, 3 e 4. Imagens pulmonares individuais de  $dZt$  e  $dZt-TB$  constam nas figuras 44 e 45, respectivamente.

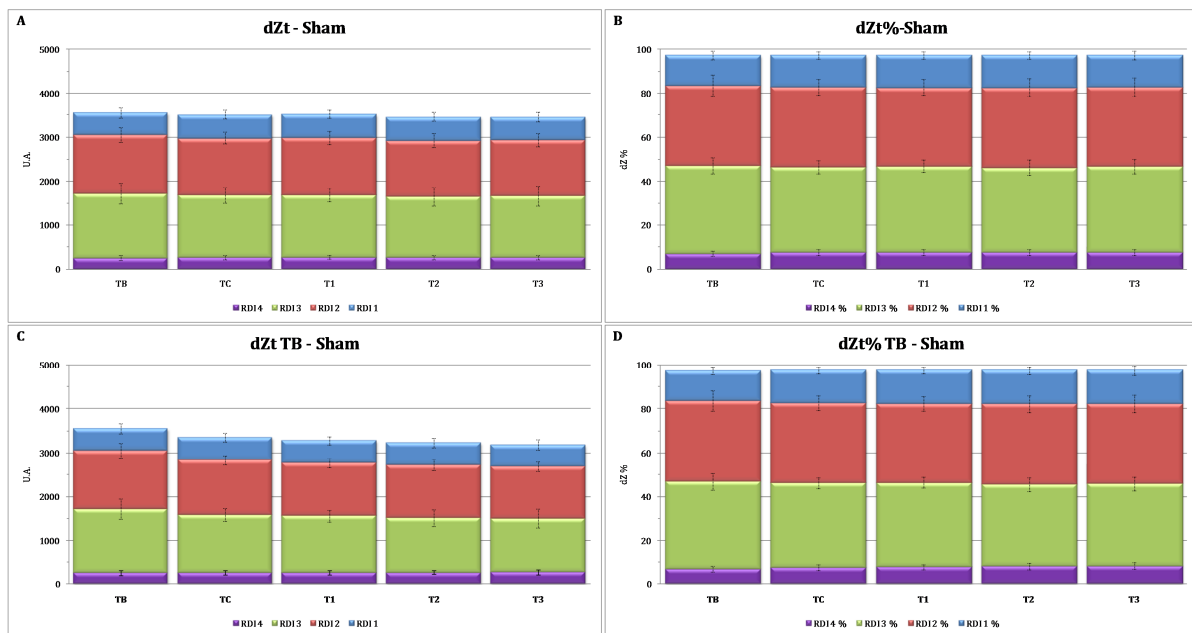


Figura 38. Representação gráfica das médias e dp das distribuições da impedância relativa corrente torácica do grupo *Sham*, nos diferentes tempos experimentais, por região-de-interesse (RDI); (A)  $dZt$ , em unidades arbitrárias (UA), com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (B)  $dZt\%$ , percentual, com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (C)  $dZt-TB$ , em UA, sendo o *baseline* definido em TB; (D)  $dZt\%-TB$ , percentual, sendo o *baseline* definido em TB; dados estatísticos encontram-se nas tabelas 10 e 11 e no texto

No grupo *LPS* (figura 39),  $dZt$  demonstrou discreto aumento na impedância relativa global em T2 e T3 em relação ao TB ( $P \leq 0,024$ ), atribuível às RDIs 1, 2 e 4 (tabela 10) e, percentualmente, às RDIs 1 e 4.  $dZt-TB$  global não apresentou variações relevantes ao longo dos tempos experimentais, apesar de discretos aumentos relativos aos respectivos TBs, nas RDIs 1 e 4, que foram acompanhados pela queda relativa e significativa na RDI 3. Tais alterações foram semelhantes quando avaliadas em UA ou %. Imagens ilustrando alterações individuais em  $dZt$  e  $dZt-TB$  encontram-se nas figuras 46 e 47, respectivamente.

No grupo *Hemo* (figura 40), à análise de  $dZt$ , a discreta queda em impedância relativa em relação ao TB, foi atribuível às RDIs 1 e 4, em UA, e RDI 1 em % (tabela 10). Considerando  $dZt-TB$ , a queda na impedância global foi observada em um tempo mais tardio (T2 vs. T1) e foi mais acentuada em T3, quando tornou-se significativamente inferior ao TC (T2,  $P=0,022$  vs. TB; T3,  $P=0,005$  vs. TB;  $P=0,046$  vs. TC). Em UA, a queda nas regiões 1 e 4 se iniciaram em T1. A partir de T2 houve queda significativa na RDI 3. Percentualmente, houve queda em  $dZt-TB\%$  neste grupo apenas em RDI 3. Imagens ilustrando alterações em  $dZt$  e  $dZt-TB$  nos animais individualmente encontram-se nas figuras 48 e 49, respectivamente.

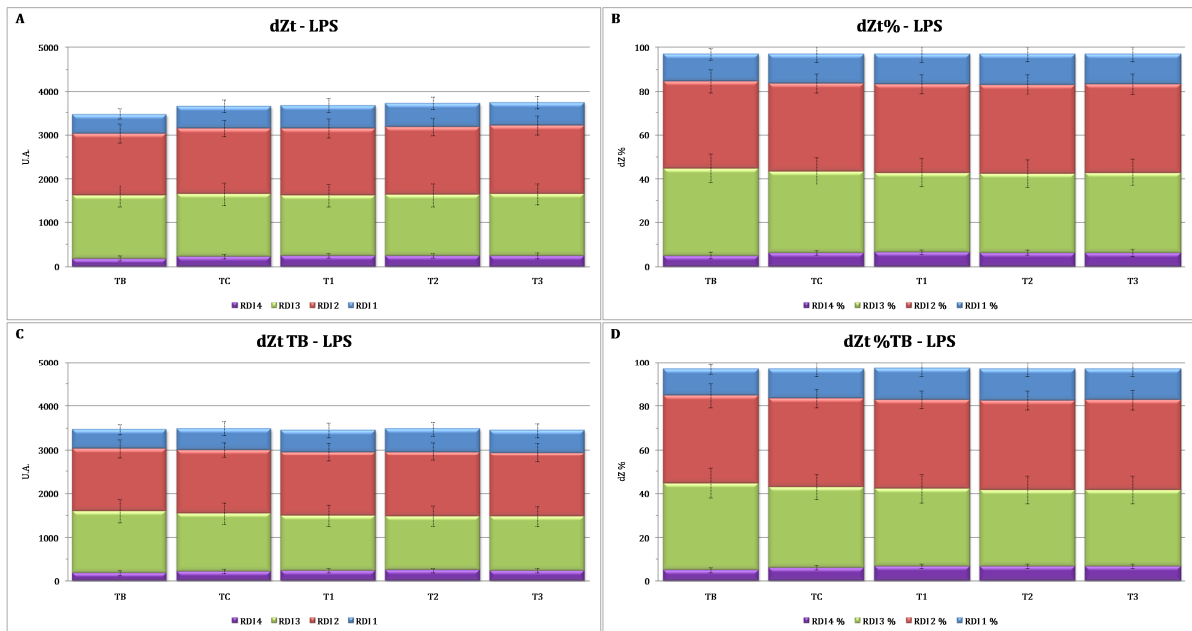


Figura 39. Representação gráfica das médias e dp das distribuições da impedância relativa corrente torácica do grupo *LPS*, nos diferentes tempos experimentais, por região-de-interesse (RDI); (A) *dZt*, em unidades arbitrárias (UA), com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (B) *dZt%*, percentual, com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (C) *dZt-TB*, em UA, sendo o *baseline* definido em TB; (D) *dZt%-TB*, percentual, sendo o *baseline* definido em TB; dados estatísticos encontram-se nas tabelas 10 e 11 e no texto

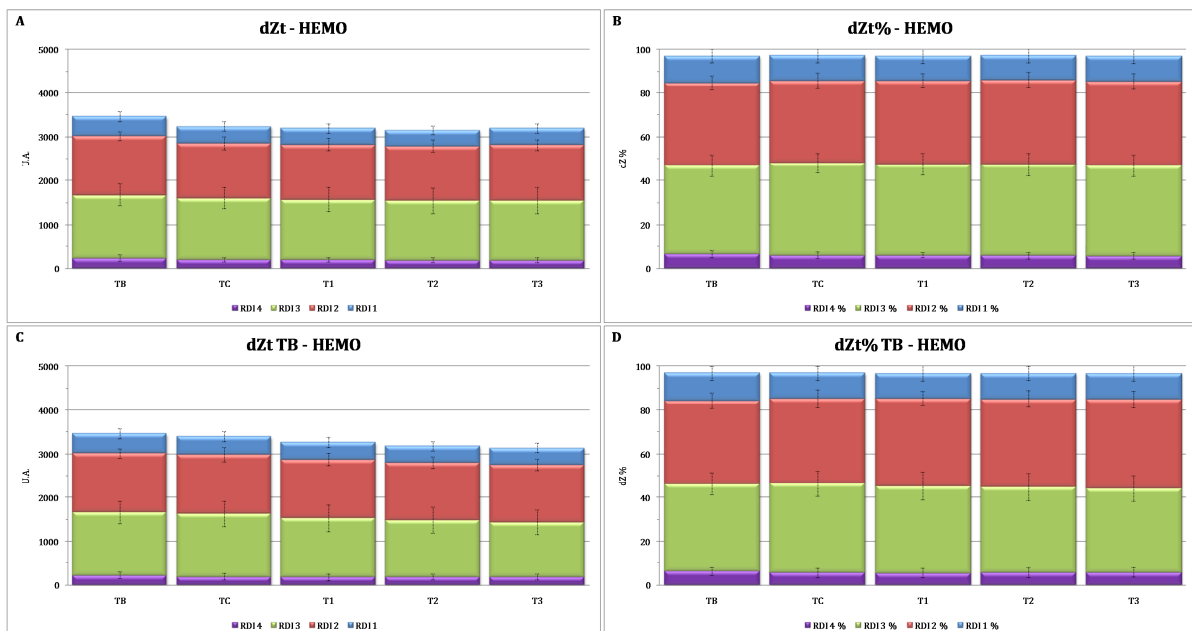


Figura 40. Representação gráfica das médias e dp das distribuições da impedância relativa corrente torácica do grupo *Hemo*, nos diferentes tempos experimentais, por região-de-interesse (RDI); (A) *dZt*, em unidades arbitrárias (UA), com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (B) *dZt%*, percentual, com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (C) *dZt-TB*, em UA, sendo o *baseline* definido em TB; (D) *dZt%-TB*, percentual, sendo o *baseline* definido em TB; dados estatísticos encontram-se nas tabelas 10 e 11 e no texto



No grupo *Hemo+LPS* (figura 41), houve queda relativa mais intensa em  $dZt$  do que nos grupos *Sham*, *LPS* e *Hemo* (T3,  $P<0,001$  vs. TB;  $P=0,003$  vs. TC). Esta queda foi bem distribuída entre as RDIs sendo que, em UA, elas ocorreram nas regiões 2 e 4 e, em porcentagem, houve também contribuição da RDI 3. A  $dZt$ -TB global apresentou significância estatística em T1, T2 e T3 vs. TC (T3,  $P=0,003$  vs. TC). A distribuição da impedância corrente foi pouco alterada, havendo quedas relativas em RDIs 1, 3 e 4, somente quando mensuradas em UA. As figuras 50 e 51 ilustram estas alterações.

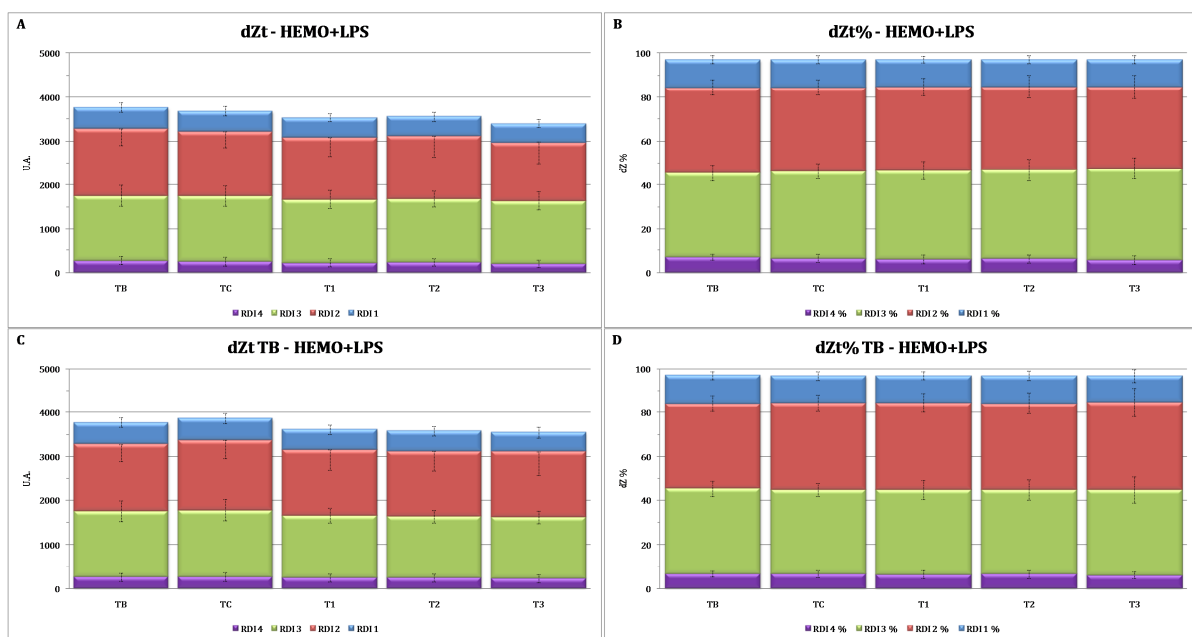


Figura 41. Representação gráfica das médias e dp das distribuições da impedância relativa corrente torácica do grupo *Hemo+LPS*, nos diferentes tempos experimentais, por região-de-interesse (RDI); (A)  $dZt$ , em unidades arbitrárias (UA), com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (B)  $dZt\%$ , percentual, com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (C)  $dZt$ -TB, em UA, sendo o *baseline* definido em TB; (D)  $dZt\%$ -TB, percentual, sendo o *baseline* definido em TB; dados estatísticos encontram-se nas tabelas 10 e 11 e no texto

O comportamento da impedância relativa global nos tempos estudados foi semelhante entre os grupos *Conv* (figura 42) e *dPP* (figura 43), conforme descrito anteriormente. À análise de  $dZt$ , o aumento relativo da impedância relativa global no grupo *Conv* foi mais acentuado do que o observado no grupo *dPP*, sendo esta diferença alargada em T3 (*Conv*: T2 e T3,  $P<0,001$  vs. TB e TC; T3 vs. T1,  $P=0,009$ ; *dPP*: T2 e T3,  $P<0,001$  vs. TB e TC; T3 vs. T1,  $P=0,591$ ). Tanto no grupo *Conv* quanto no grupo *dPP*, aumentos globais nas  $dZt$ s ocorreram secundariamente a aumento nas RDIs 1, 2 e 4, apesar das quedas nas RDIs 3. Em UA, alterações em todas estas RDIs foram mais

pronunciadas no grupo *Conv*, e alterações nas RDIs 3 não foram significantes. Já à análise percentual, aumentos nas RDIs 1 e 4 foram mais pronunciados no grupo *Conv* do que no *dPP*, e nas RDIs 2 o aumento ocorreu apenas no grupo *dPP*. Significância estatística de dZt% em relação ao grupo *Sham* foi observada no grupo *dPP* em T3, na RDI 2 ( $P=0,030$ ). Significância e relação ao grupo *Hemo* foi observada no grupo *Conv* em T2 e T3 nas RDIs 1 e 3 e no grupo *dPP*, na RDI 3 em T2 e T3. Em relação ao grupo *Hemo+LPS*, diferença estatística foi detectada no grupo *Conv*, em T2, na RDI 1 ( $P=0,037$ ) e, em T3, nas RDIs 1 ( $P=0,013$ ), 3 ( $P=0,004$ ) e 4 ( $P=0,049$ ). No grupo *dPP* esta diferença estatística foi encontrada na RDI 3 em T2 ( $P=0,029$ ) e T3 ( $P=0,002$ ). Imagens dos pulmões obtidas por impedância elétrica referentes a dZt dos diferentes animais dos grupos *Conv* e *dPP* encontram-se nas figuras 52 e 54.

A dZt-TB dos grupos tratados divergiu em relação a dZt, sendo que *Conv* e *dPP* também apresentaram comportamento semelhante ao longo do tempo (*Conv* e *dPP*: T3,  $P<0,001$  vs. TB, TC, T1). Quedas em dZt-TB nos tempos experimentais resultaram principalmente de quedas nas RDIs 2 e 3, apesar de discretos aumentos nas RDIs 1 e 4. À semelhança da análise de dZt%, houve grandes alterações na distribuição corrente de dZt-TB%, com queda marcante e progressiva na RDI 3 (*Conv* e *dPP*: T1,  $P<0,001$  vs. TC); e aumento nas demais RDIs, especialmente na 1. Estatisticamente, houve semelhança entre os grupos tratados. As figuras 53 e 55 demonstram as imagens correspondentes a tais alterações.

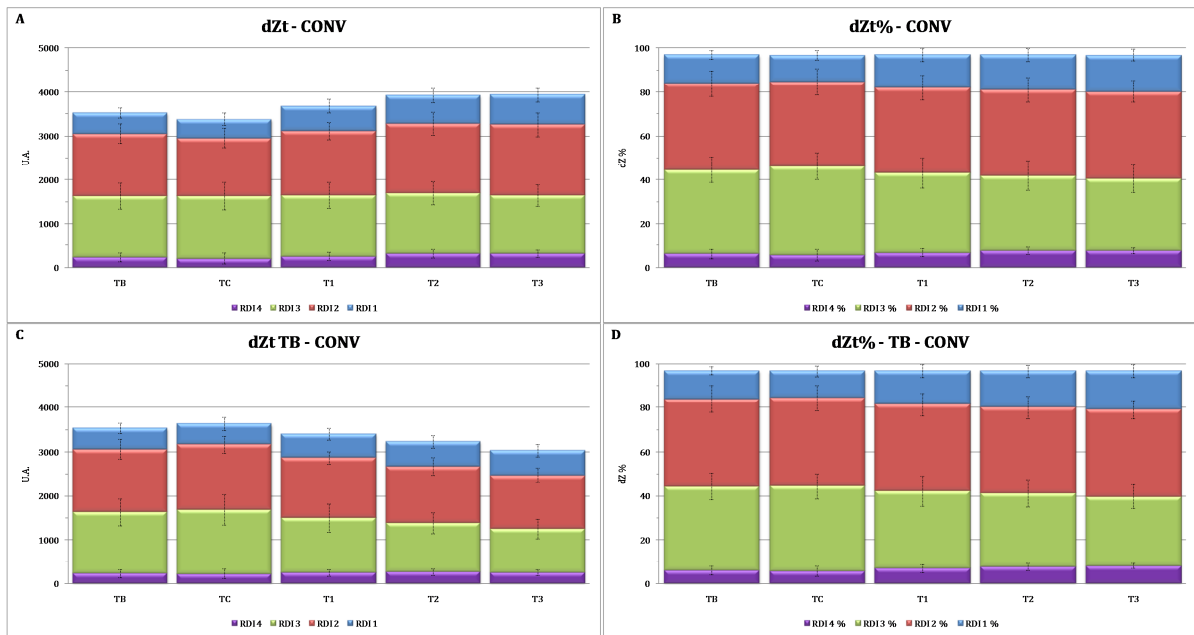


Figura 42. Representação gráfica das médias e dp das distribuições da impedância relativa corrente torácica do grupo *Conv*, nos diferentes tempos experimentais, por região-de-interesse (RDI); (A)  $dZt$ , em unidades arbitrárias (UA), com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (B)  $dZt\%$ , percentual, com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (C)  $dZt-TB$ , em UA, sendo o *baseline* definido em TB; (D)  $dZt\%-TB$ , percentual, sendo o *baseline* definido em TB; dados estatísticos encontram-se nas tabelas 10 e 11 e no texto

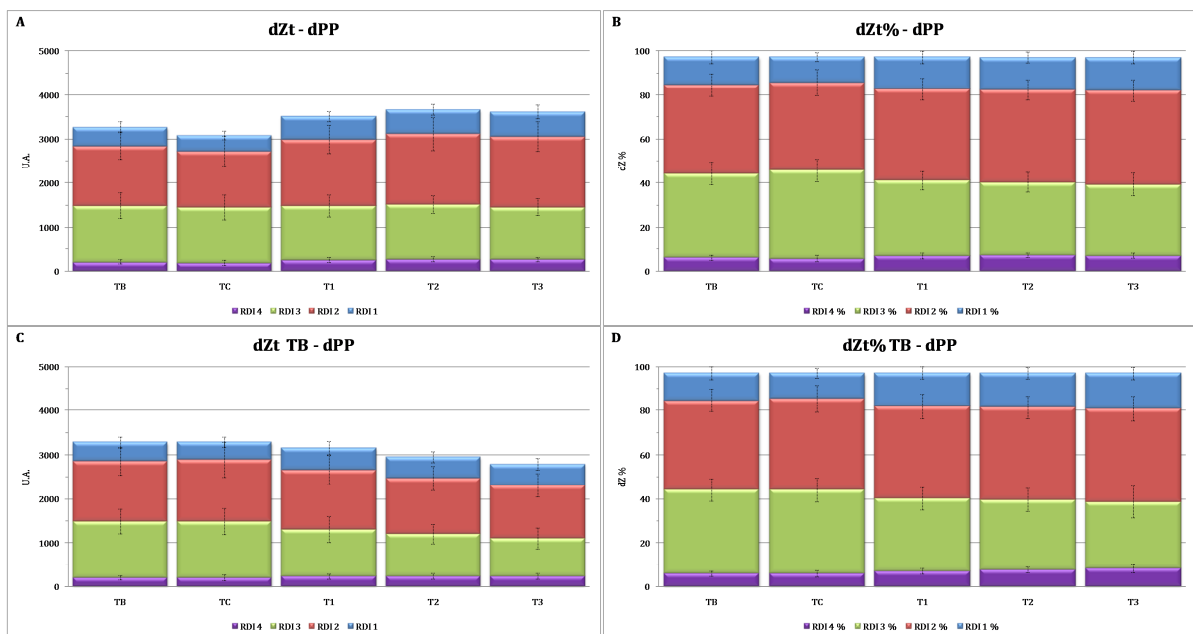


Figura 43. Representação gráfica das médias e dp das distribuições da impedância relativa corrente torácica do grupo *dPP*, nos diferentes tempos experimentais, por região-de-interesse (RDI); (A)  $dZt$ , em unidades arbitrárias (UA), com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (B)  $dZt\%$ , percentual, com redefinição de *baseline* a cada tempo experimental; (C)  $dZt-TB$ , em UA, sendo o *baseline* definido em TB; (D)  $dZt\%-TB$ , percentual, sendo o *baseline* definido em TB; dados estatísticos encontram-se nas tabelas 10 e 11 e no texto

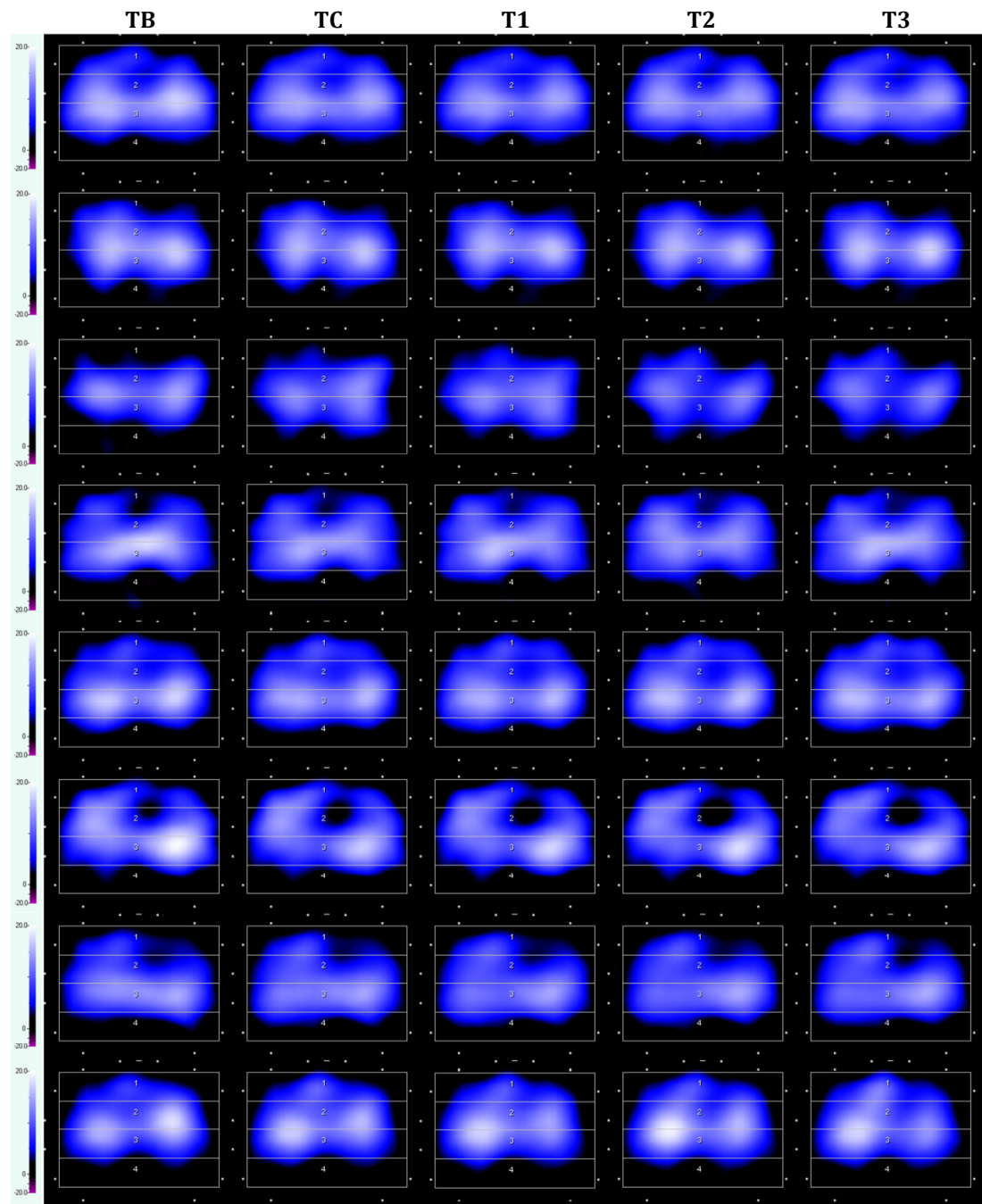
**dZt - Sham**

Figura 44. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica relativa ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo *Sham*, sendo o *baseline* redefinido a cada tempo experimental (dZt); de cima para baixo: animais de 1-8

## dZt TB – Sham

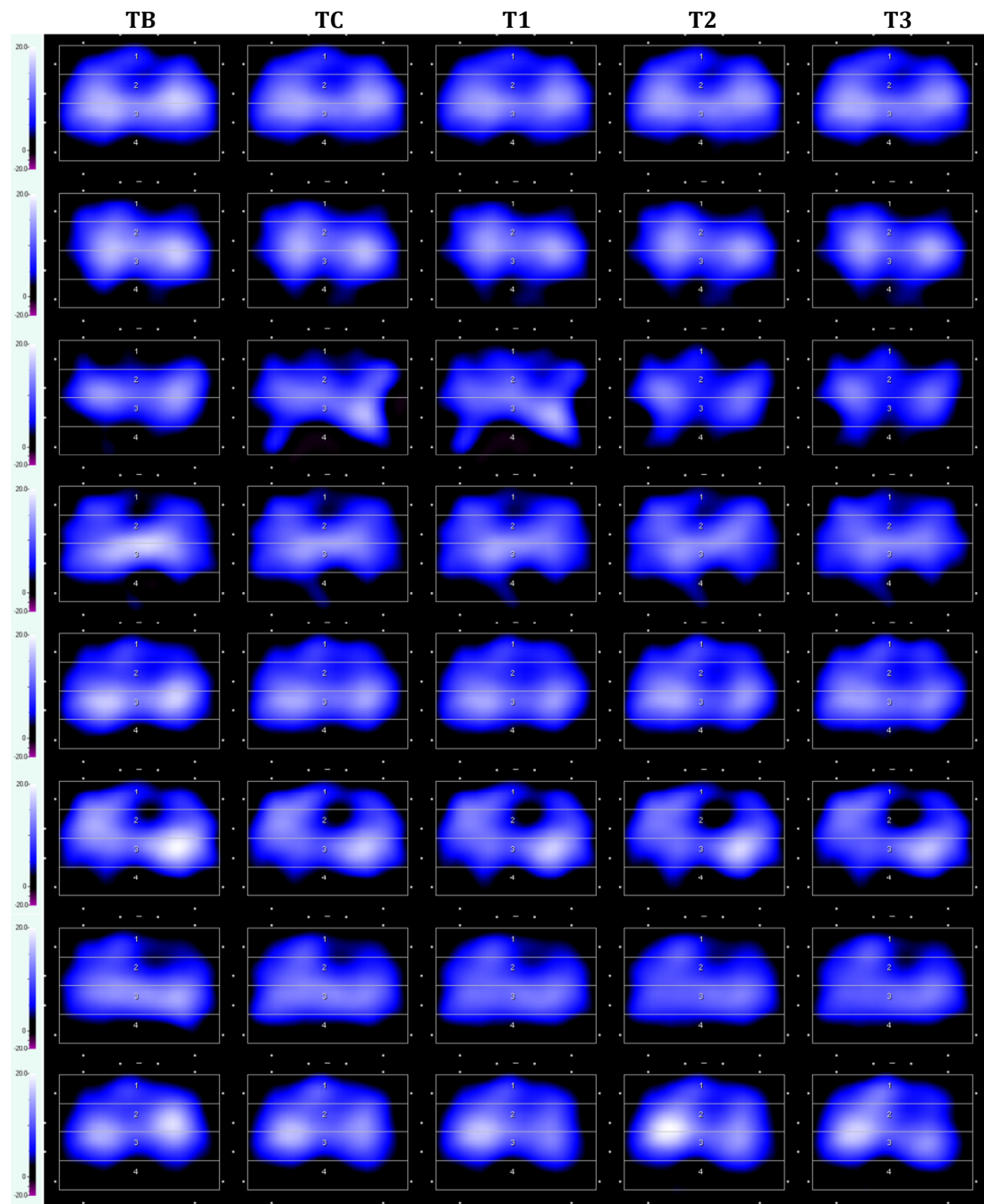


Figura 45. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica relativa ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo Sham, sendo o *baseline* definido no TB (dZt-TB); de cima para baixo: animais de 1-8; quadros equivalem exatamente aos demonstrados na análise anterior (*i.e.*, dZt, figura 44)

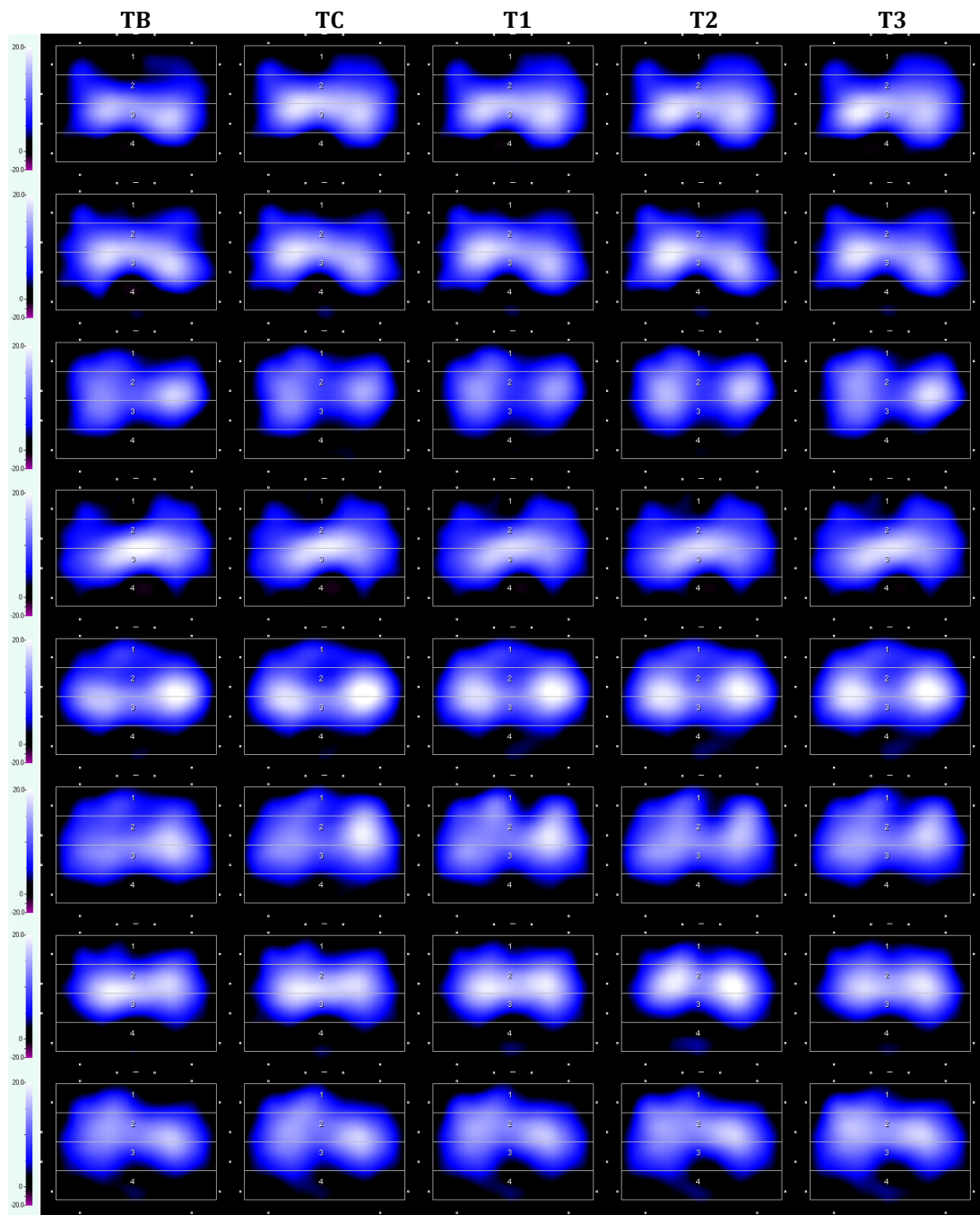
$dZ_t - LPS$ 

Figura 46. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica relativa ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo *LPS*, sendo o *baseline* redefinido a cada tempo experimental ( $dZ_t$ ); de cima para baixo: animais de 1-8

## dZt TB - LPS

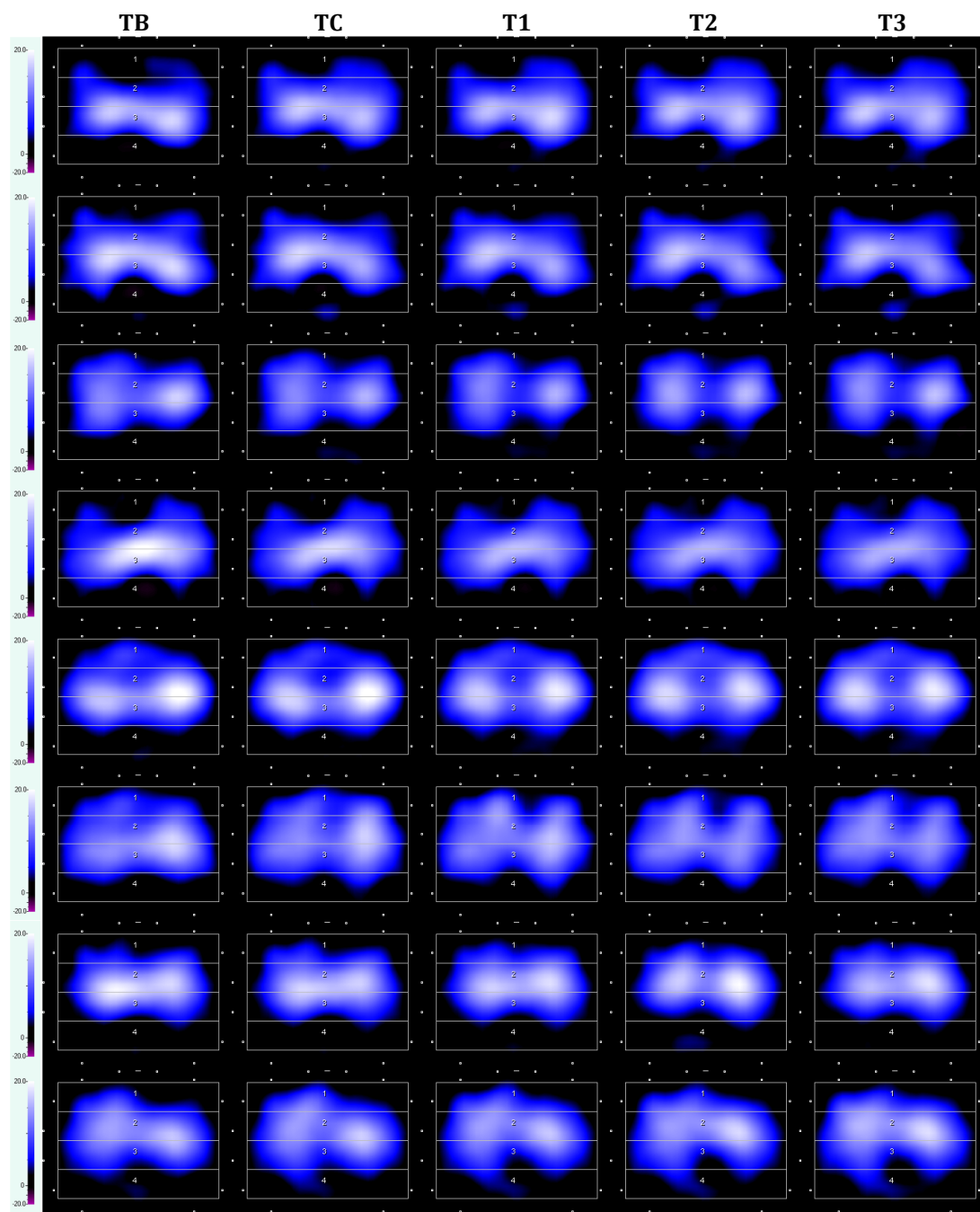


Figura 47. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica relativa ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo LPS, sendo o *baseline* definido no TB (dZt-TB); de cima para baixo: animais de 1-8; quadros equivalem exatamente aos demonstrados na análise anterior (*i.e.*, dZt, figura 46)

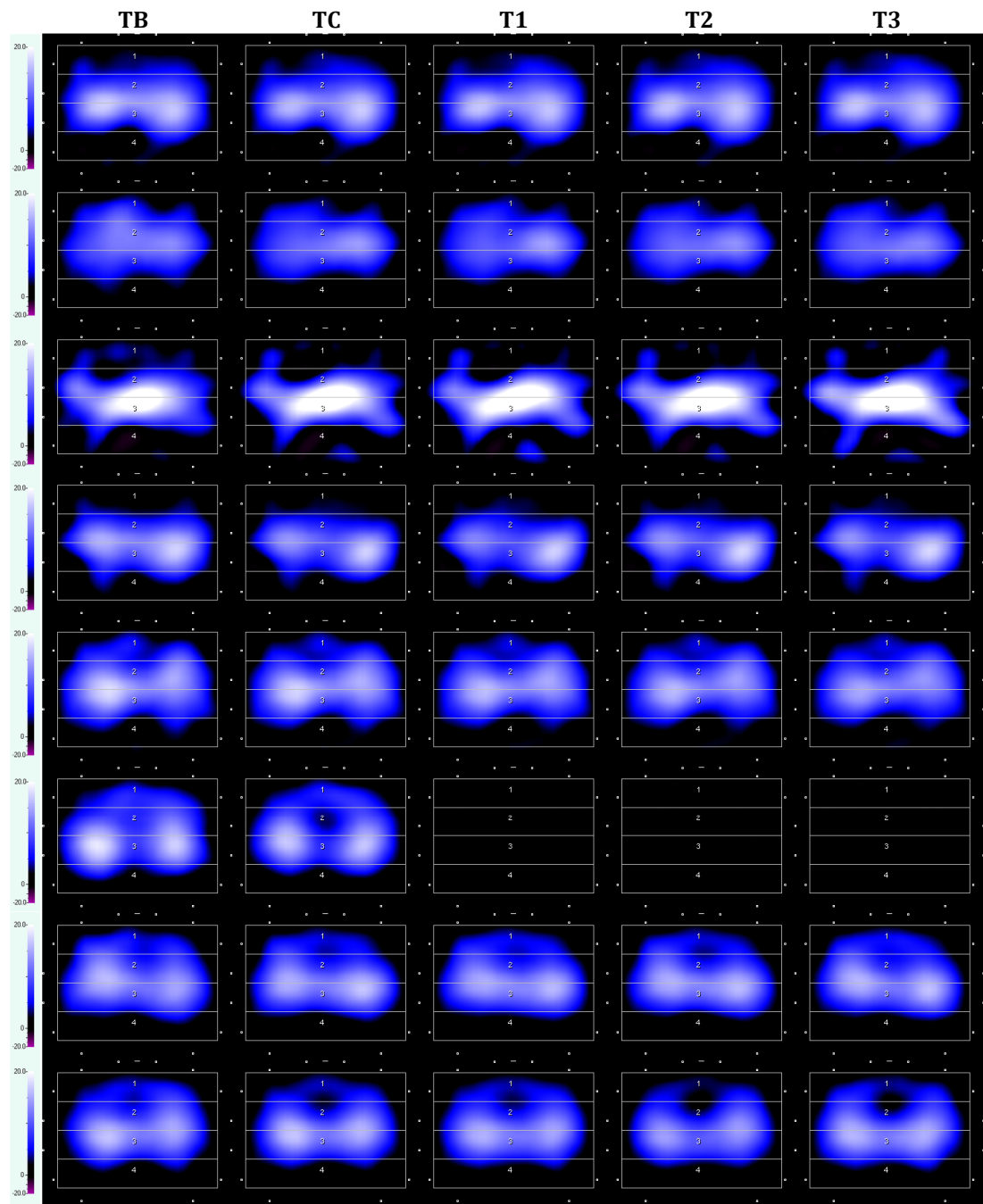
$dZ_t$  - HEMO

Figura 48. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica relativa ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo *Hemo*, sendo o *baseline* redefinido a cada tempo experimental ( $dZ_t$ ); de cima para baixo: animais de 1-8



## dZt TB - HEMO

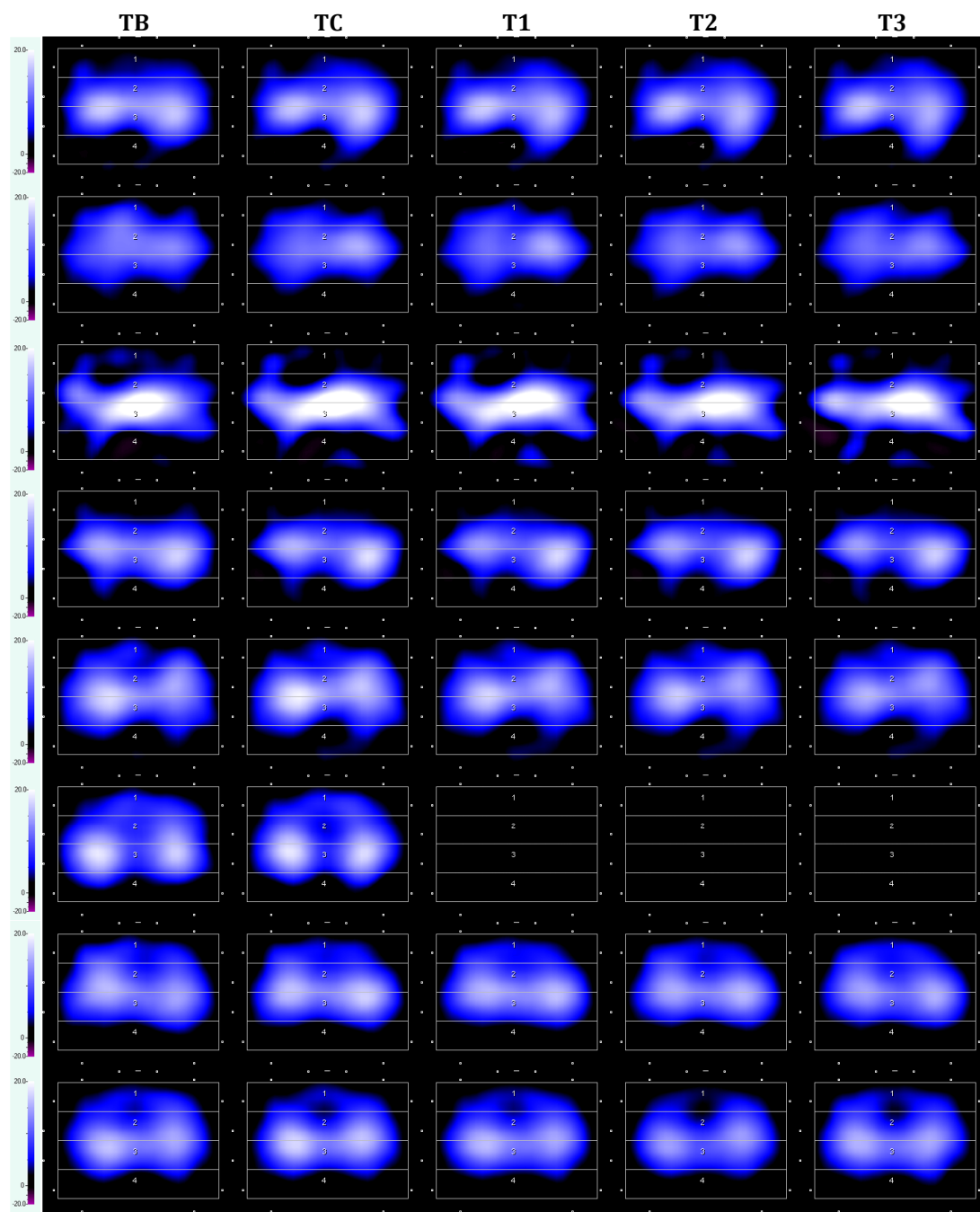


Figura 49. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo *Hemo*, sendo o *baseline* definido no TB (dZt-TB); de cima para baixo: animais de 1-8; quadros equivalem exatamente aos demonstrados na análise anterior (*i.e.*, dZt, figura 48)

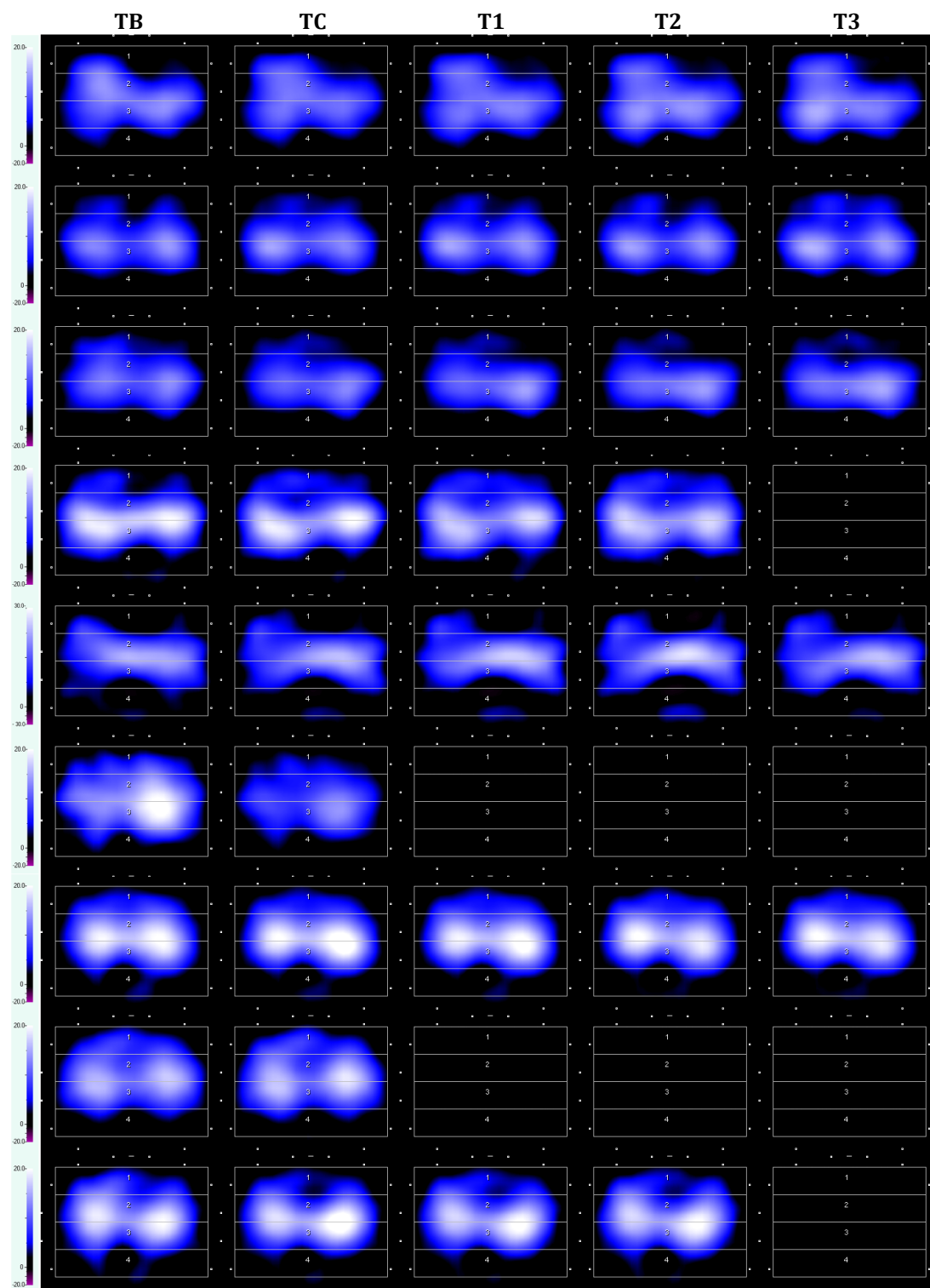
**dZt - HEMO+LPS**

Figura 50. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica relativa ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo *Hemo+LPS*, sendo o *baseline* redefinido a cada tempo experimental (dZt); de cima para baixo: animais de 1-9

## dZt TB - HEMO+LPS

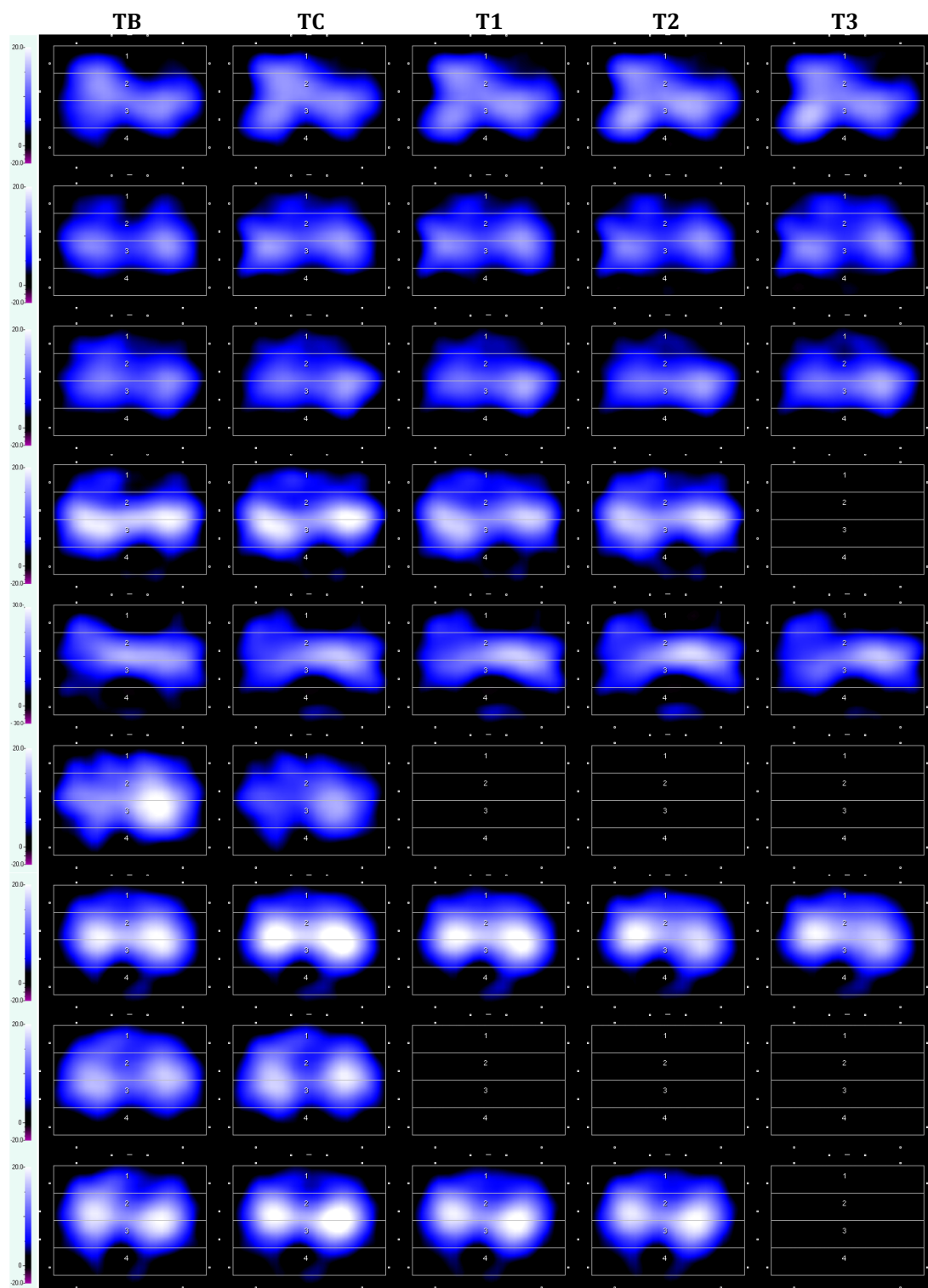


Figura 51. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica relativa ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo *Hemo+LPS*, sendo o *baseline* definido no TB (dZt-TB); de cima para baixo: animais de 1-8; quadros equivalem exatamente aos demonstrados na análise anterior (*i.e.*, dZt, figura 50)

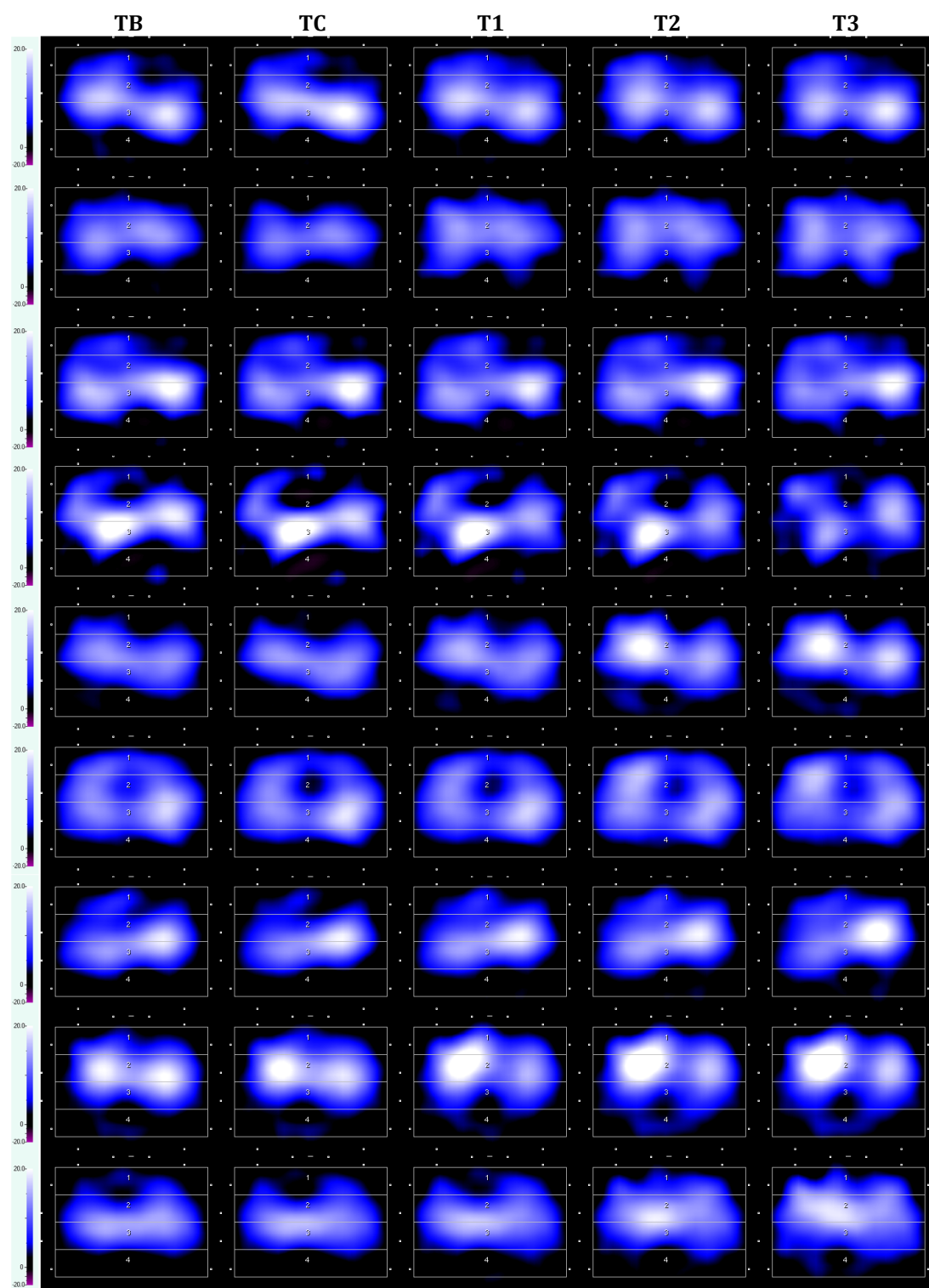
**dZt - CONV**

Figura 52. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica relativa ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo *Conv*, sendo o *baseline* redefinido a cada tempo experimental ( $dZ_t$ ); de cima para baixo: animais de 1-9

## dZt TB - CONV

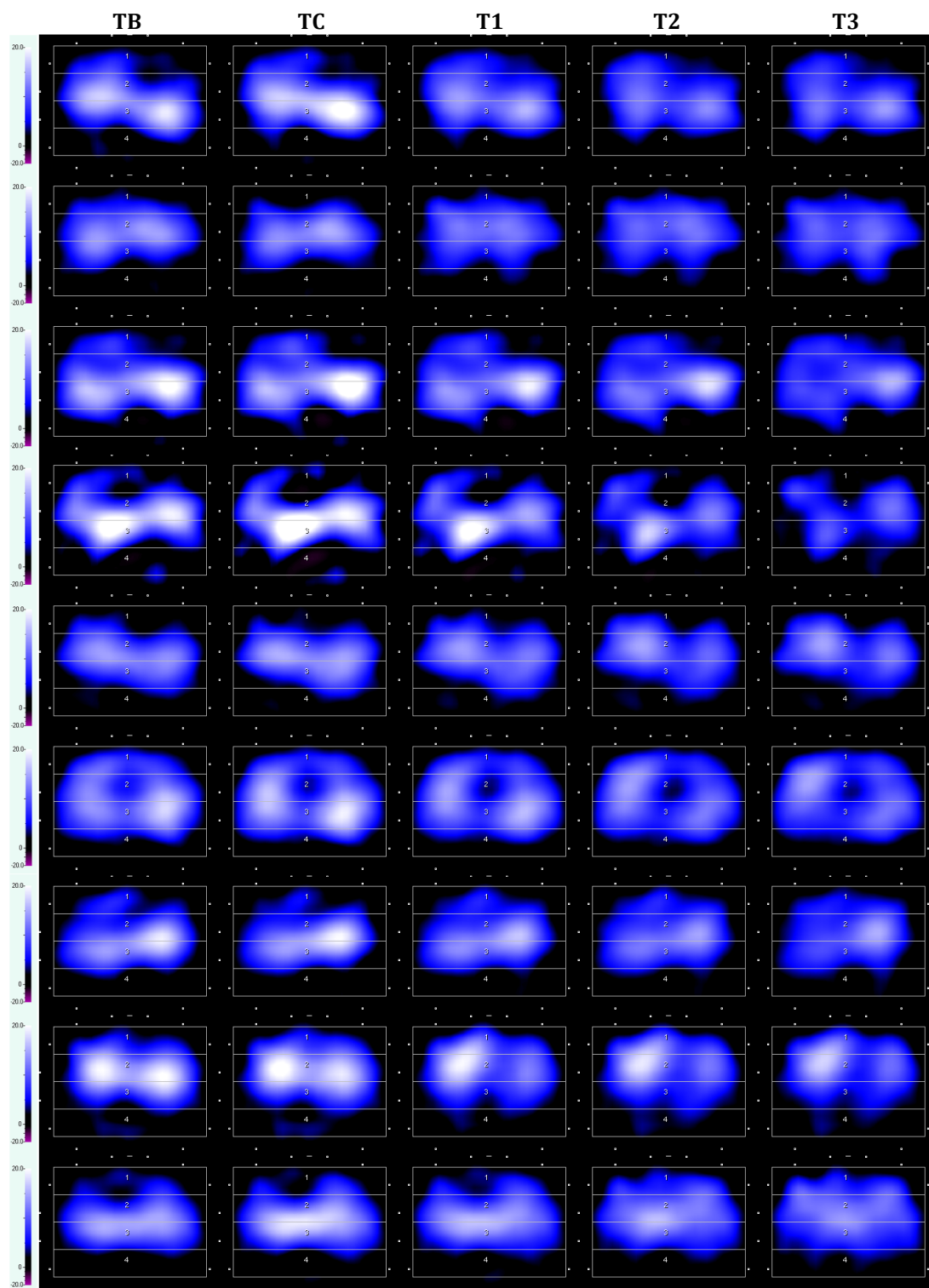


Figura 53. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica relativa ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo *Conv*, sendo o *baseline* definido no TB ( $dZt$ -TB); de cima para baixo: animais de 1-8; quadros equivalem exatamente aos demonstrados na análise anterior (*i.e.*,  $dZt$ , figura 52)

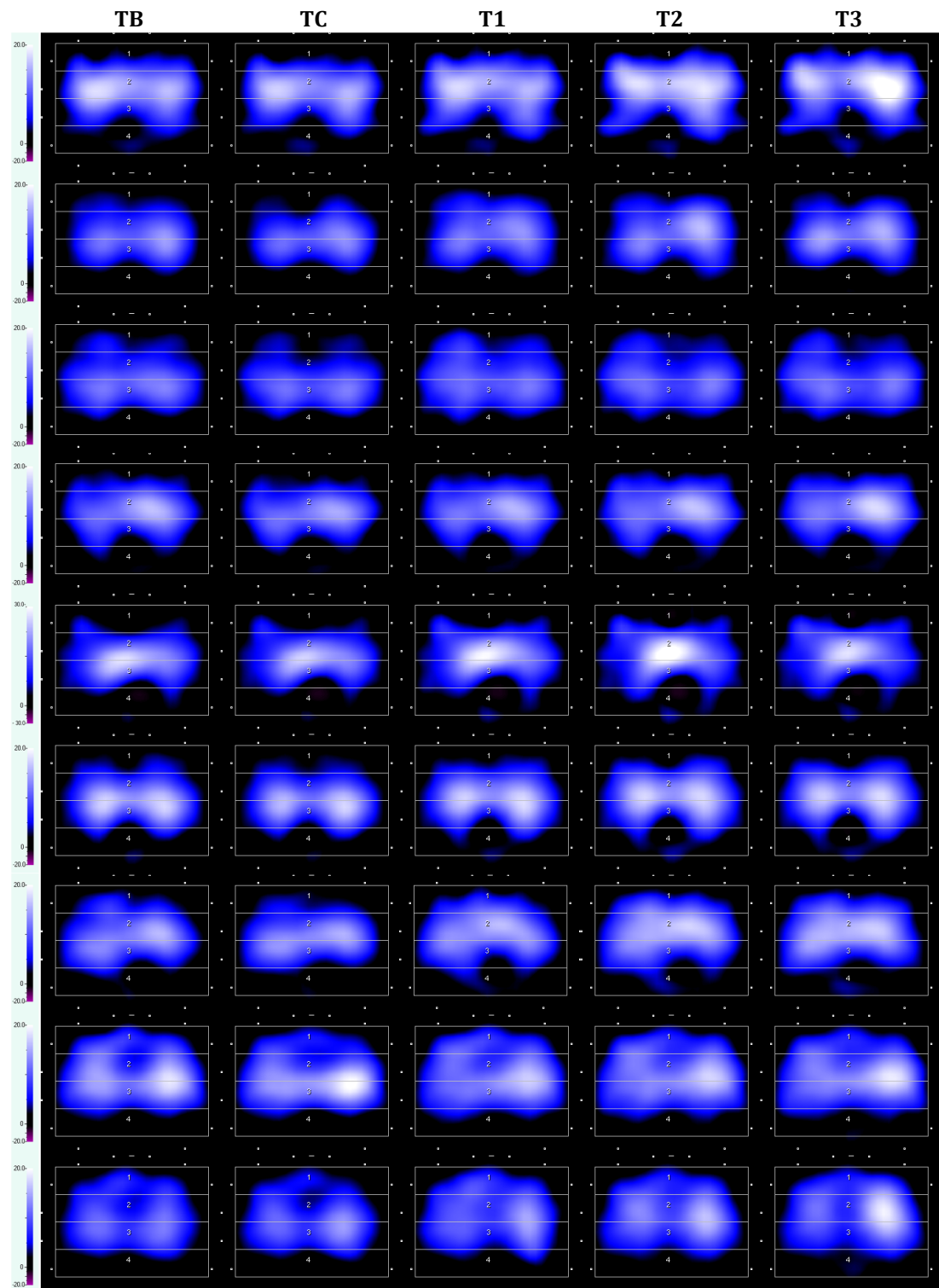
$dZt - dPP$ 

Figura 54. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica relativa ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo *dPP*, sendo o *baseline* redefinido a cada tempo experimental ( $dZt$ ); de cima para baixo: animais de 1-9

dZt TB - dPP

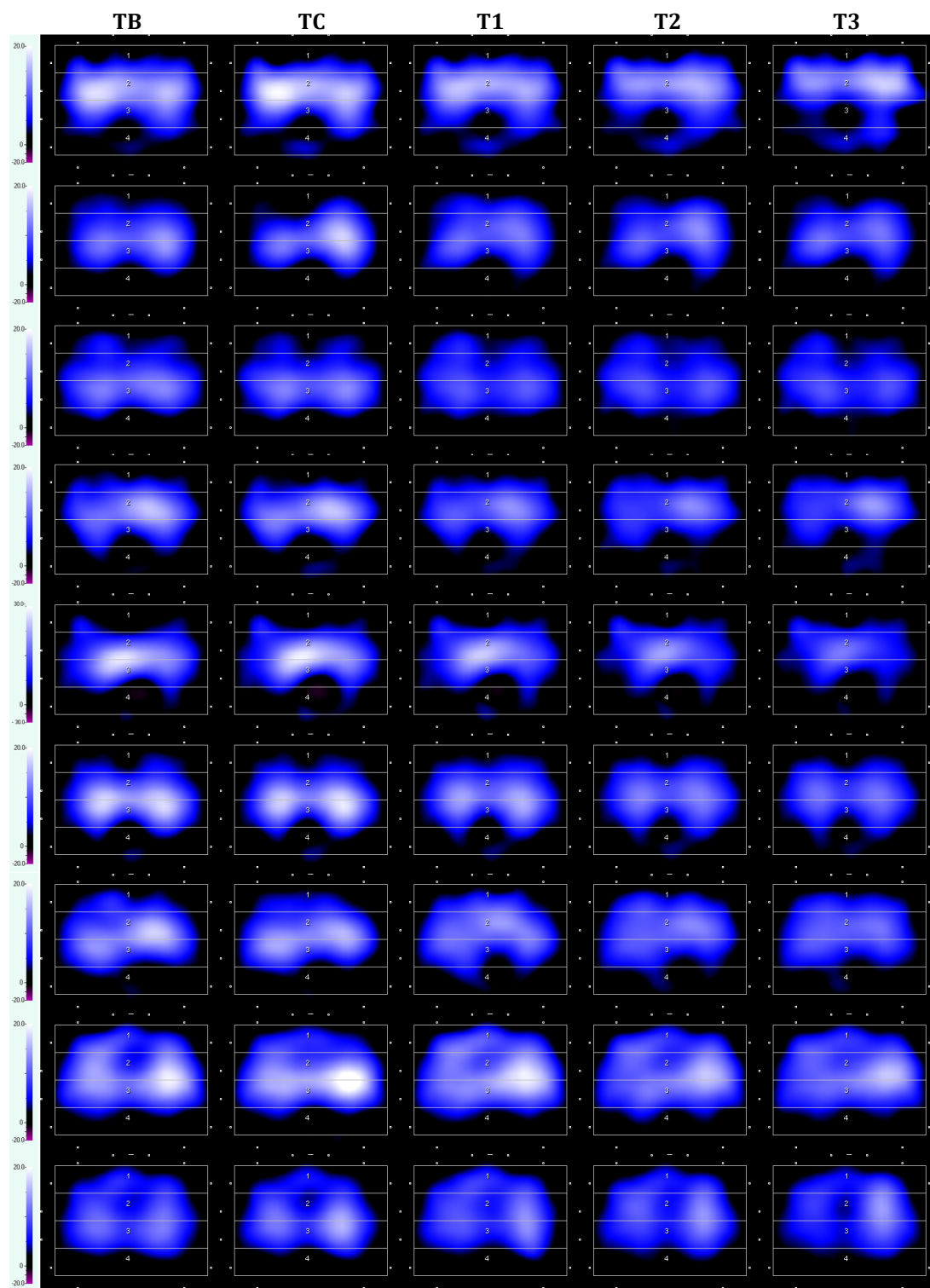


Figura 55. Imagens correntes representando a distribuição regional de alterações na impedância elétrica relativa ao longo de um ciclo ventilatório, em cada tempo experimental, de cada animal do grupo dPP, sendo o *baseline* definido no TB (dZt-TB); de cima para baixo: animais de 1-8; quadros equivalem exatamente aos demonstrados na análise anterior (*i.e.*, dZt, figura 54)

### 4.3 Citocinas

A tabela 13 demonstra os resultados referentes às citocinas dosadas nos diferentes grupos, nos tempos experimentais selecionados.

Tabela 13 – Níveis de citocinas séricas nos tempos experimentais selecionados – LIM/08, FMUSP e FMVZ/USP – 2008 a 2010

CITOCINA	GRUPO	TB	TC	T3
TNF $\alpha$ pg/mL	SHAM	79 (64-99)	68 (58-90)	68 (49-143)
	LPS	74 (63-102)	89 332 (80 092-97 556) *§	56 424 (19 503-60 642) §
	HEMO	77 (38-92)	82 (52-112) ¶	71 (56 - 105) ¶
	HEMO+LPS	88 (84-125)	69 320 (46 876-81 593) *	8524 (8524-9289) §°
	CONV	101 (77-109)	85 239 (34 169-116 286) *§°	4319 (2501-5209) §°
	dPP	124 (78-151)	99 125 (66 700-108 679) *§°	1443 (1050-2985) ¶
IL-1 $\beta$ pg/mL	SHAM	10 (7-12)	8 (5-16)	9 (6-15)
	LPS	7 (6-9)	15 (10-18)	48 (24-71) *§
	HEMO	9 (6-18)	10 (8-26)	14 (11-20)
	HEMO+LPS	15 (5-16)	23 (17-85)	128 (72-264) *§°
	CONV	7 (5-15)	28 (24-39) §	42 (25-55) *§
	dPP	8 (5-10)	31 (19-44)	23 (21-49) *
IL-6 pg/mL	SHAM	36 (30-41)	40 (34-50)	47 (26-56)
	LPS	32 (25-54)	1246 (1026-1432) *§°	1214 (1062-1624) *§°
	HEMO	38 (30-52)	42 (34-63)	60 (52-93) *
	HEMO+LPS	40 (35-51)	1225 (1130-1463) *§°	1482 (1284-1768) *§°
	CONV	42 (39-9)	1268 (989-1495) *§°	1201 (967-1502) *§°
	dPP	37 (31-47)	1186 (989-1294) *§°	1019 (768-1193) *§
IL-8 pg/mL	SHAM	62 (54-71)	50 (45-65)	41 (38-59)
	LPS	80 (71-114)	576 (432-903) *	76 (69-112) †
	HEMO	124 (94-159)	153 (126-280)	114 (101-122) †§
	HEMO+LPS	172 (56-216)	1704 (954-2502) *§°	469 (166-505) §
	CONV	66 (50-129)	1632 (673-2673) *§	78 (62-132) †
	dPP	75 (62-100)	1470 (548-2413) *§	87 (85-98)
IL-10 pg/mL	SHAM	30 (21-37)	29 (24-31)	30 (21-35)
	LPS	40 (30-56)	139 (81-184) *§	54 (41-77) †
	HEMO	82 (65-120) §	101 (75-126)	101 (66-125) §
	HEMO+LPS	36 (31-74)	134 (116-176) *§	81 (73-87) §
	CONV	27 (20-40) °	125 (98-157) *§	38 (34-52) †
	dPP	28 (27-33) °	124 (105-193) *§	40 (31-44) †°♦

Medianas (intervalo interquartil, 25%-75%); TNF $\alpha$ , fator de necrose tumoral alfa; IL, interleucina; \* $P < 0,05$  vs. TB; † $P < 0,05$  vs. TC, § $P < 0,05$  vs. Sham; ¶ $P < 0,05$  vs. LPS; ° $P < 0,05$  vs. Hemo; ♦ $P < 0,05$  vs. Hemo+LPS.

Aumentos relevantes nos níveis de IL-1 $\beta$  só foram detectados em T3, sendo que os grupos LPS, Hemo+LPS, Conv e dPP apresentaram aumentos em relação ao TB e os grupos LPS, Hemo+LPS e Conv apresentaram aumentos significates em relação ao grupo Sham. O aumento foi mais proeminente no grupo Hemo+LPS.

Em TC foram constatados aumentos proporcionais em IL-6 em todos os grupos que receberam LPS, de modo que se tornaram estatisticamente superiores aos grupos Sham e Hemo e aos respectivos TBs. Discretas quedas em T3 não foram significantes.



Com relação ao grupo *Hemo*, houve aumento discreto e progressivo da IL-6 sendo que em T3 foi observada significância em relação ao TB.

TNF $\alpha$ , IL-8 e IL-10 apresentaram um comportamento semelhante, com aumento agudo em TC seguido de queda em T3, em todos os grupos que receberam *LPS*. Já os grupos *Sham* e *Hemo* não apresentaram grandes variações.

Em TC, níveis séricos de TNF $\alpha$  foram superiores aos de *Sham* nos grupos *LPS*, *Conv* e *dPP* e superiores ao TB também no grupo *Hemo+LPS*. Em T3, a queda em níveis de TNF $\alpha$  permitiu que somente o grupo *dPP*, dentre os 4 que receberam *LPS*, não apresentasse diferença estatística em relação ao *Sham*. Nenhum grupo apresentou diferença estatística em relação ao TB ou TC em T3.

Em relação à IL-10, todos os grupos que receberam *LPS* também apresentaram aumento estatisticamente significativo no TC, que os tornou diferentes tanto do grupo *Sham* quanto dos respectivos TBs. A queda em T3 em todos os grupos foi significativa, sendo que os grupos *LPS*, *Conv* e *dPP* apresentaram significância em relação ao TC e deixaram de apresentá-la em relação ao *Sham*. O grupo *Hemo+LPS* também apresentou queda, embora menos acentuada, o que fez com que perdesse a significância em relação ao seu TB. Ainda com relação a esta citocina, valores do grupo *Hemo* se apresentaram relativamente altos desde TB. Por este motivo, tanto em TB quanto em T3 ele se apresentou significantemente superior ao *Sham*, apesar de não apresentar grande variação nos tempos estudados.

A IL-8 apresentou aumento no TC em todos os grupos que receberam *LPS*, mas foi mais acentuado nos grupos submetidos ao choque composto, que apresentaram significância em relação ao *Sham*. O aumento no grupo *LPS* foi menos acentuado, com significância apenas em relação ao TB. A queda em T3 no grupo *Hemo+LPS* não foi suficiente para eliminar significância em relação ao *Sham*. O grupo *Hemo* também apresentou aumento em IL-8, mas apenas em T3 houve relevância estatística em relação ao grupo *Sham*.

#### 4.4 Histopatológico

##### 4.4.1. Análise quantitativa

Ao se avaliar a proporção de tecido alveolar em relação às áreas alveolares aeradas dos lobos diafragmáticos direitos, houve diferenças estatísticas entre grupos e entre zonas West, mas não houve interações grupo-zona (tabela 14, figura 56).

Considerando as zonas West 1+2+3 de cada grupo, *Hemo+LPS* apresentou quantidade de tecido alveolar maior do que a dos grupos *Sham*, *LPS*, *dPP* (todos,  $P<0,001$ ) e *Conv* ( $P=0,002$ ), mas não do que a do grupo *Hemo* ( $P=0,058$ ).

Em relação à avaliação das zonas West, independentemente dos grupos, houve maior concentração de tecido alveolar nas zonas 3 do que em zonas 1 e 2 ( $P<0,001$ ).

Tabela 14 – Porcentagem de tecido alveolar em relação a áreas alveolares abertas, de acordo com zonas West dos lobos diafragmáticos direitos – LIM/08 e LIM/05, FMUSP – 2008 a 2010

GRUPO	Tec Z1 (%)	Tec Z2 (%)	Tec Z3 (%)	Tec total (%)	FV
SHAM	21 ± 06	22 ± 04	39 ± 17	27 ± 13	
LPS	26 ± 06	22 ± 05	35 ± 13	28 ± 10	g: $P<0,001$
HEMO	25 ± 10	29 ± 13	51 ± 13	35 ± 16	z: $P<0,001$
HEMO+LPS	37 ± 19	43 ± 14	64 ± 13	48 ± 19 §¶	gz: $P=0,853$
CONV	20 ± 05	29 ± 09	45 ± 14	31 ± 14 ♦	
dPP	25 ± 07	24 ± 12	39 ± 23	29 ± 16 ♦	

Médias ± dp; Tec, tecido; Z1, zona West 1; Z2, zona West 2; Z3, zona West 3; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; z, zona; gz, interação grupo-zona.

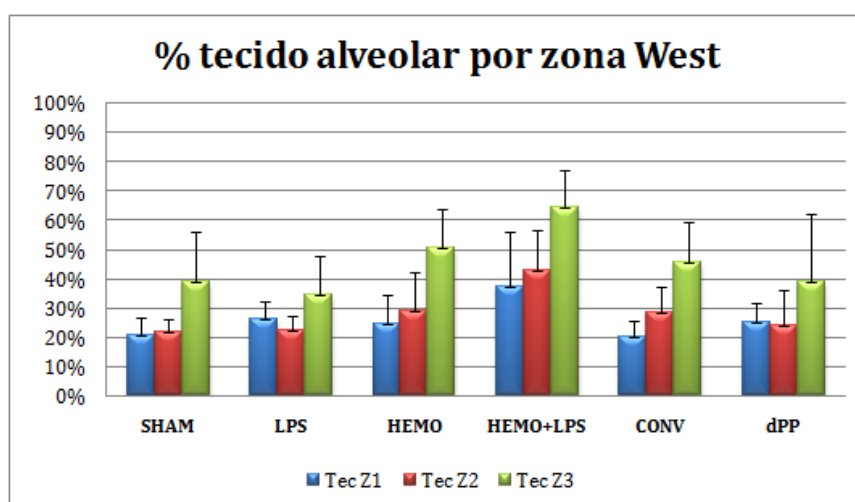


Figura 56. Representação gráfica das médias e dp da proporção de tecido alveolar em relação a áreas aeradas dos lobos diafragmáticos direitos; Tec, tecido; Z1, zona West 1; Z2, zona West 2; Z3, zona West 3; dados de significância estatística constam na tabela 14 e no texto

Ao se avaliar o número de neutrófilos por  $\text{mm}^2$  do tecido pulmonar (figura 57), houve diferenças estatísticas apenas entre os grupos como um todo; não havendo diferenças relacionadas às zonas West (Tabela 15). Neste contexto, os grupos *LPS* e *dPP* apresentaram maior número de neutrófilos em relação aos grupos *Sham* ( $P=0,011$  e  $P=0,023$ , respectivamente) e *Hemo* ( $P=0,002$  e  $P=0,005$ , respectivamente). Não houve diferença estatística entre os grupos *LPS* e *Hemo+LPS* ( $P=0,053$ ), nem entre *Conv* e *dPP* ( $P=0,659$ ).

Tabela 15 – Número de neutrófilos por  $\text{mm}^2$  de tecido pulmonar de acordo com zonas West 1, 2 e 3 – LIM/08 e LIM/05, FMUSP – 2008 a 2010

GRUPO	Ne/ $\text{mm}^2$ Z1	Ne/ $\text{mm}^2$ Z2	Ne/ $\text{mm}^2$ Z3	Ne/ $\text{mm}^2$ Total	FV
SHAM	1344 ± 420	1282 ± 604	997 ± 372	1208 ± 468	
LPS	2001 ± 906	2144 ± 1128	2125 ± 1080	2090 ± 981 §	g: $P<0,001$
HEMO	896 ± 481	1174 ± 406	1000 ± 695	1023 ± 504 ¶	z: $P=0,155$
HEMO+LPS	1705 ± 604	1571 ± 603	884 ± 246	1387 ± 608	gz: $P=0,940$
CONV	1580 ± 675	1856 ± 683	1535 ± 730	1657 ± 670	
dPP	2130 ± 807	2263 ± 954	1676 ± 663	2023 ± 809 §°	

Médias ± dp; Ne, neutrófilo; Tec, tecido; Z1, zona West 1; Z2, zona West 2; Z3, zona West 3; FV, fonte de variação (ANOVA); g, grupo; z, zona; gz; interação grupo-zona.

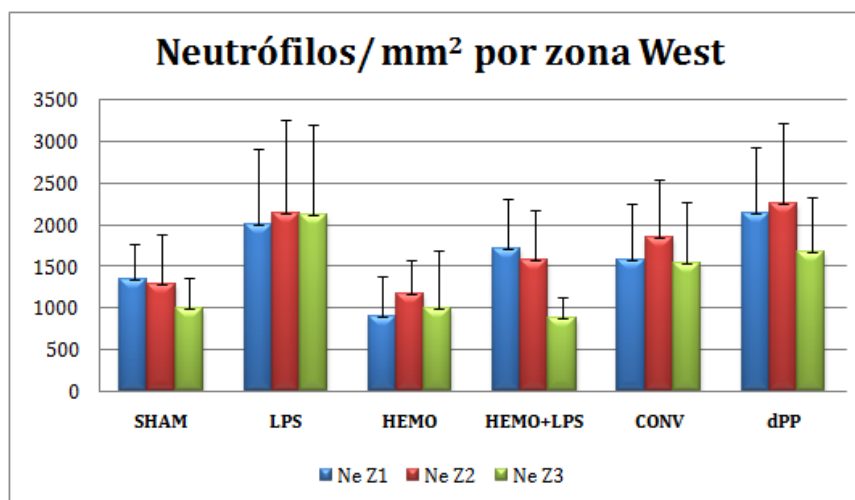


Figura 57. Representação gráfica das médias e dp do número de neutrófilos por  $\text{mm}^2$  de tecido pulmonar dos lobos diafragmáticos direitos; Ne, neutrófilos; Z1, zona West 1; Z2, zona West 2; Z3, zona West 3; dados de significância estatística constam na tabela 15 e no texto

#### 4.4.2 Análise qualitativa

Imagens obtidas por meio de microscopia óptica de lâminas coradas por HE do grupo *Sham* (figura 58) demonstraram distribuição tecidual predominantemente homogênea, com raras áreas de maior concentração em zonas West 3. No tecido alveolar, raros neutrófilos foram observados junto a discreta congestão *post-mortem* intra-capilar, sem extravasamento.

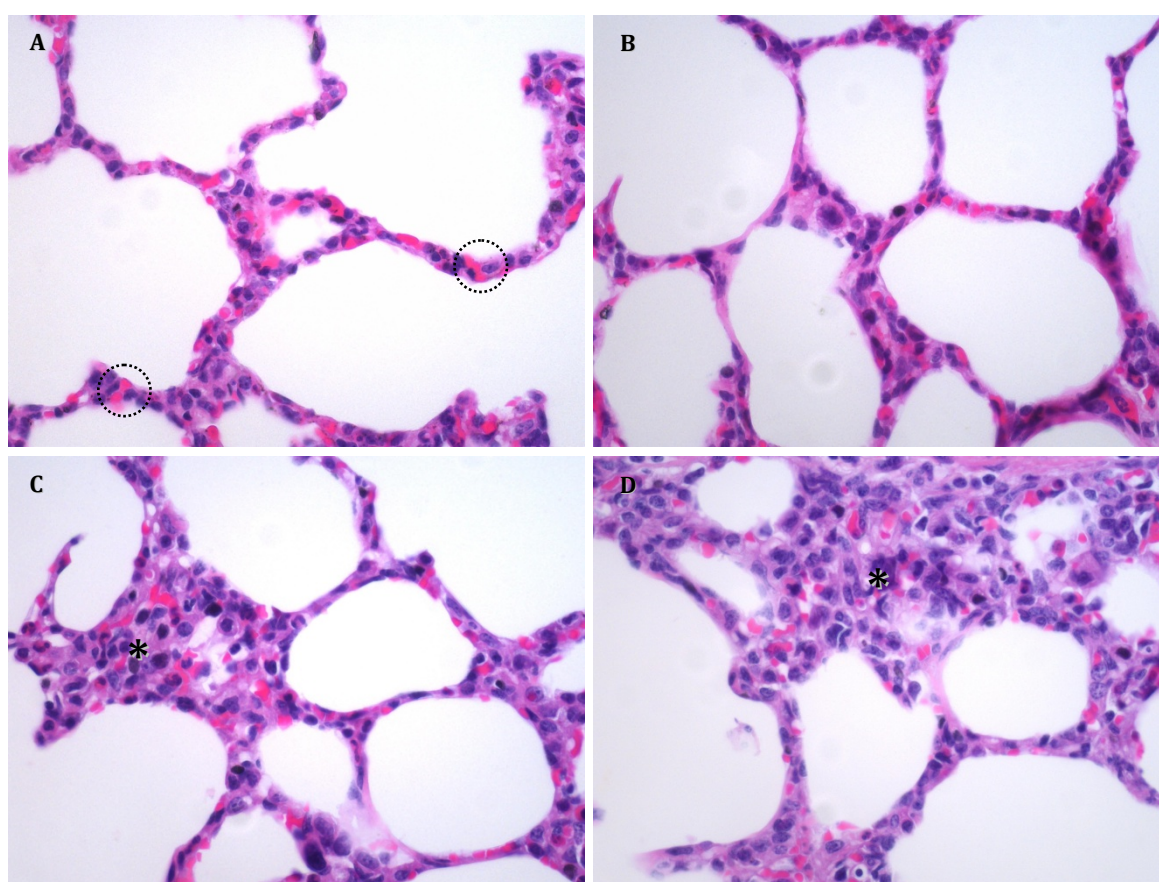


Figura 58. Imagens obtidas por microscopia óptica das lâminas coradas por HE demonstrando diferentes regiões pulmonares dos lobos diafragmáticos direitos de animais do grupo *Sham*, com discreta congestão *post-mortem* (círculos pontilhados); A, zona West 1 (x400); B, zona West 2 (x400); C e D, zonas West 3 (x400) com regiões de colapso alveolar (asteriscos)

No grupo *LPS* (figura 59) a distribuição tecidual alveolar apresentou-se heterogênea, discretamente mais concentrada em zona West 3. Observou-se intensa neutrofilia e congestão e, ocasionalmente, extravasamento de hemácias para o espaço intra-alveolar, com presença de fibrina, denotando hemorragia. Edema intersticial, interlobular e perivascular também foram observados.

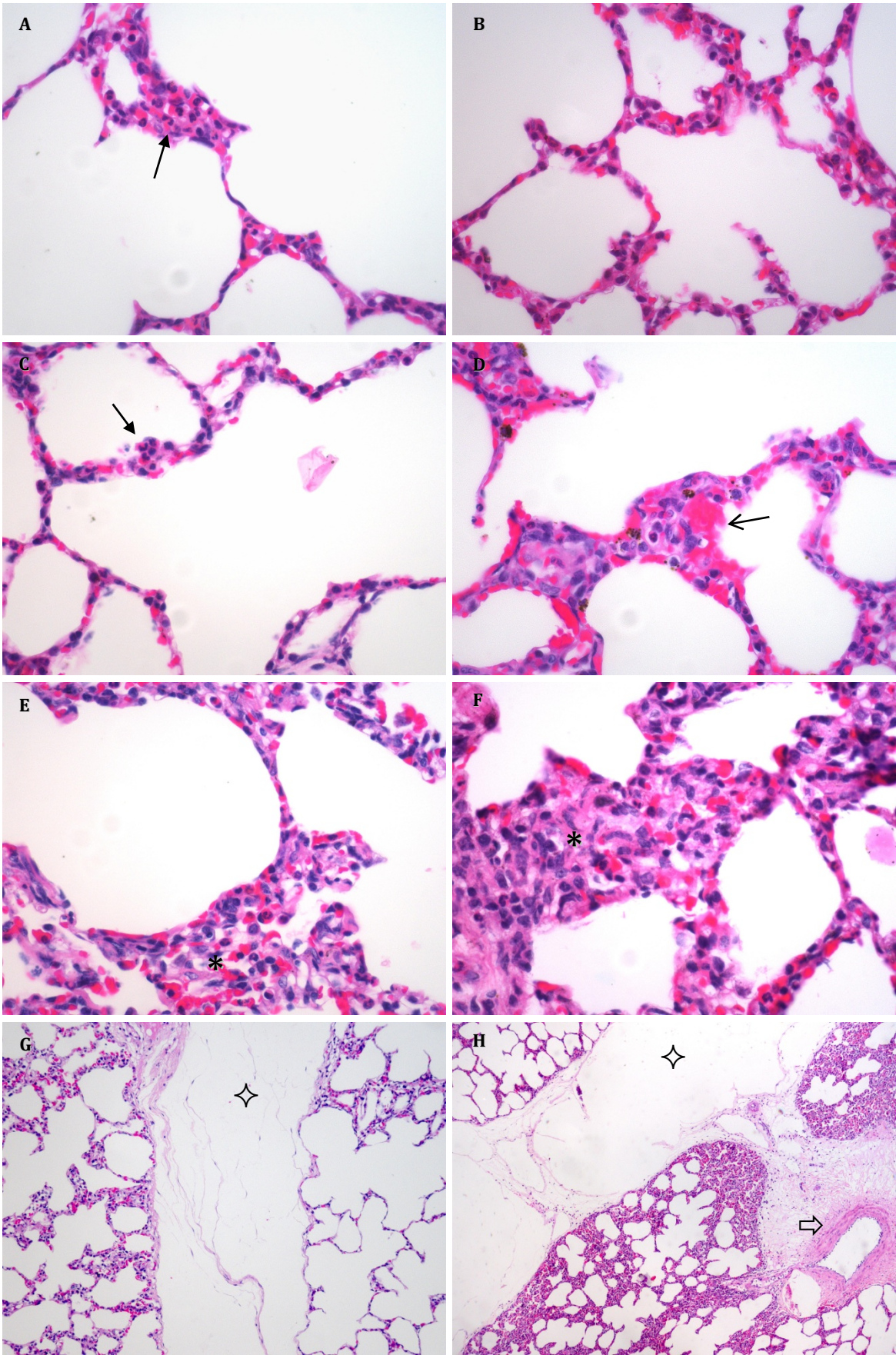


Figura 59 (pág anterior). Imagens obtidas por microscopia óptica das lâminas coradas por HE demonstrando diferentes regiões pulmonares de lobos diafragmáticos direitos de animais do grupo *LPS*. A, zona West 1 (x400) neutrofilia (seta fechada), heterogeneidade na distribuição tecidual; B, zona West 1 (x400) neutrofilia e congestão; C, zona West 2 (x400) neutrofilia (seta fechada) e congestão; D, zona West 2 (x400) neutrofilia, congestão, hemorragia intra-alveolar (seta); E e F, zona West 3 (x400) neutrofilia, distribuição alveolar heterogênea, colapso alveolar (asteriscos), congestão e edema intersticial, sinais de edema intra-alveolar; G, zona West 1 (x200) edema intersticial e interlobular (estrela), heterogeneidade em aspecto e distribuição alveolar, congestão; H, zona West 3 (x50) edemas interlobular (estrela) e perivascular (seta aberta, artéria), heterogeneidade na distribuição tecidual

Já no grupo *Hemo* (figura 60) a arquitetura tecidual alveolar apresentou-se relativamente homogênea em cada zona West, com maior concentração tecidual na zona West 3, por áreas de colapso alveolar. Discreto edema intersticial e interlobular foram observados em determinadas áreas, bem como raras ocorrências de discreto edema intra-alveolar.

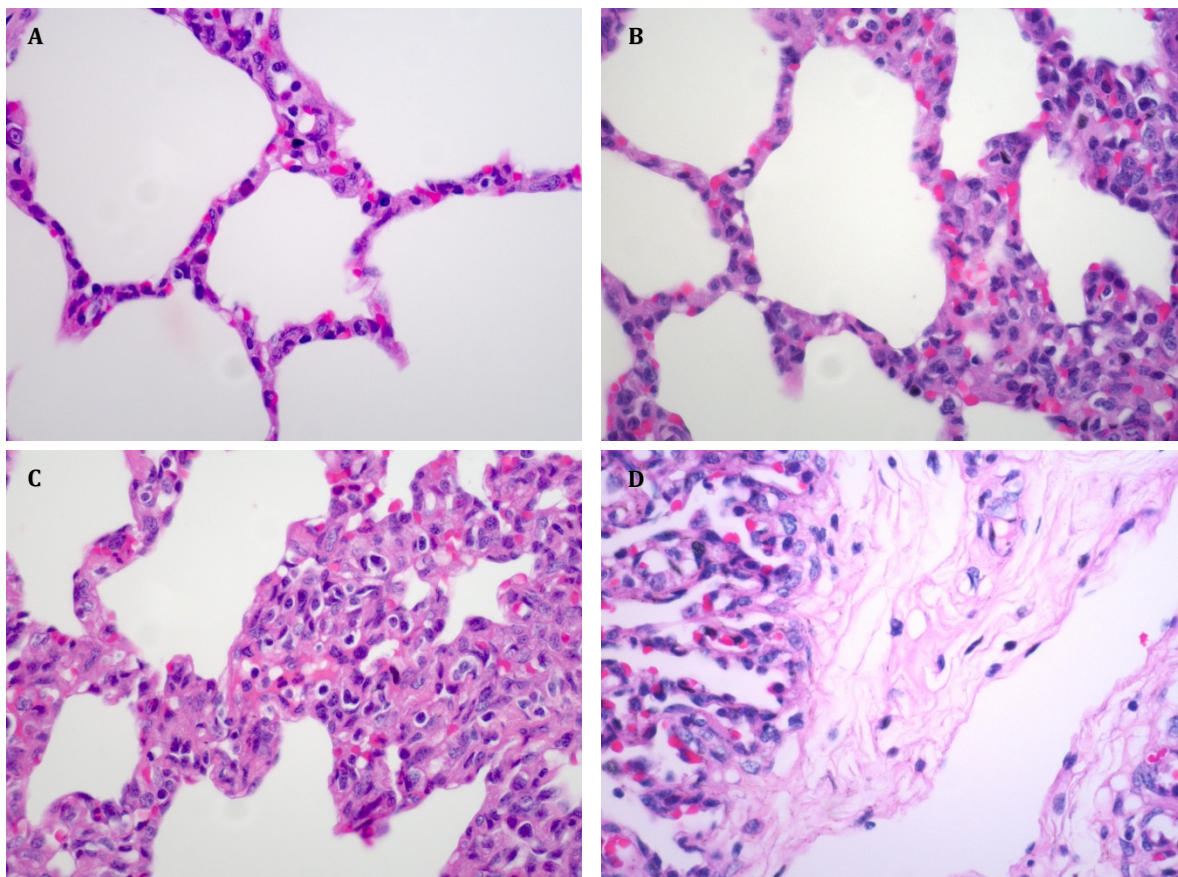


Figura 60. Imagens obtidas por microscopia óptica das lâminas coradas por HE demonstrando diferentes regiões pulmonares dos lobos diafragmáticos direitos de animais do grupo *Hemo*. A, zona West 1 (x400) discreta congestão; B, zona West 2 (x400) heterogeneidade na distribuição alveolar, discreto edema intersticial; C, zona West 3 (x400) discreto edema intersticial e intra-alveolar, regiões com colapso alveolar; D, zona West 3 (x400) edema intersticial e interlobular, discreta congestão

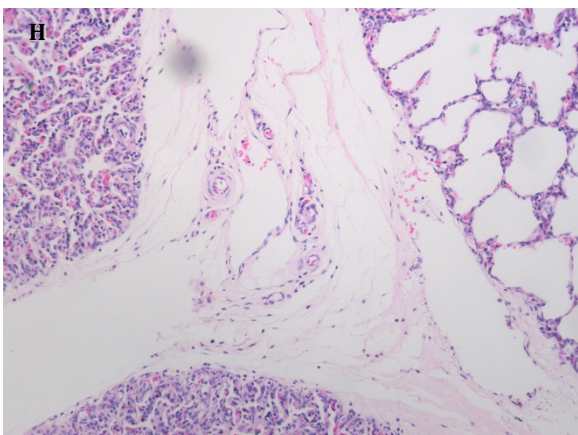
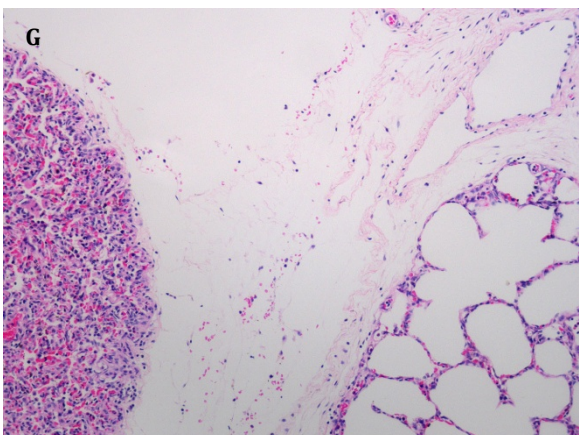
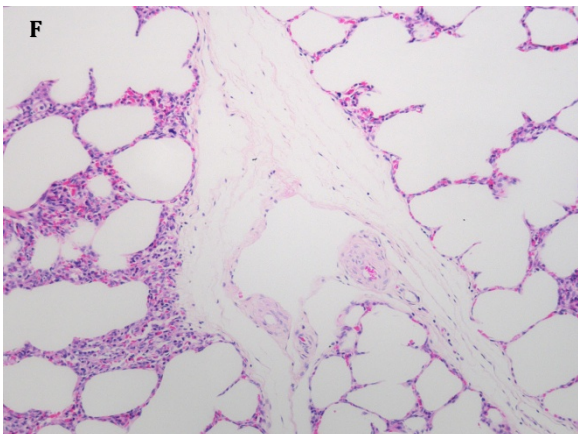
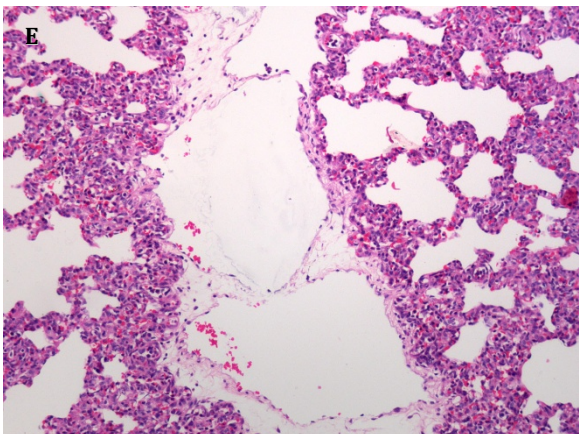
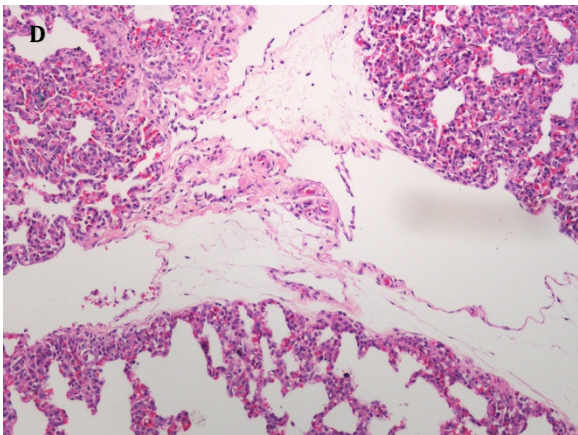
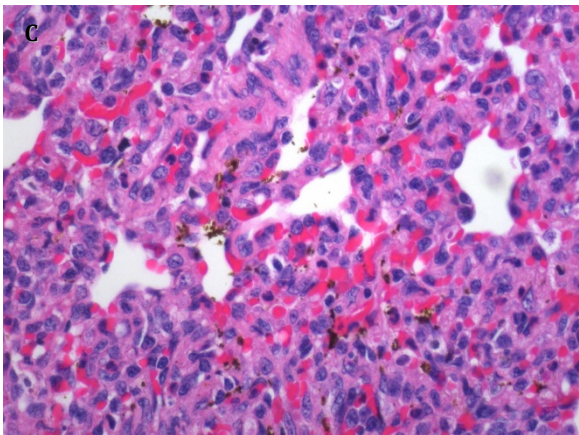
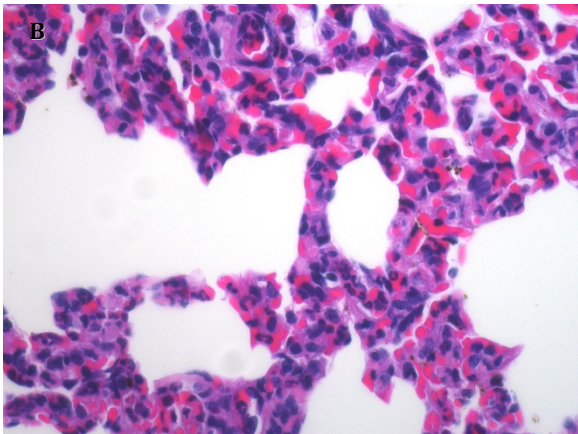
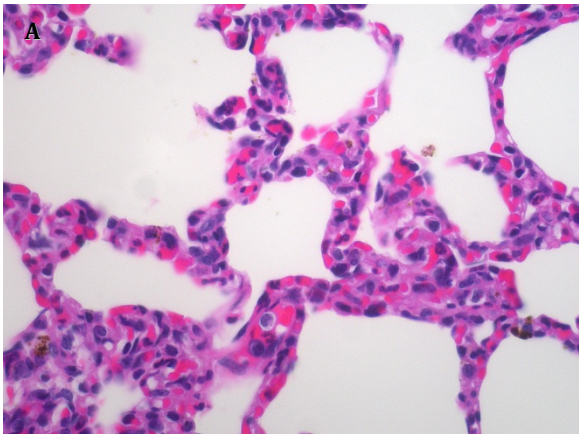
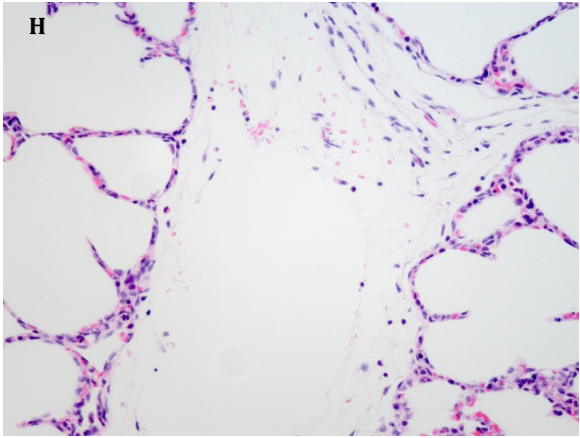
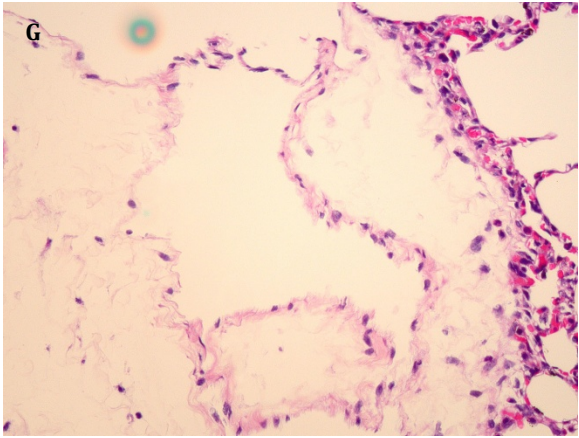
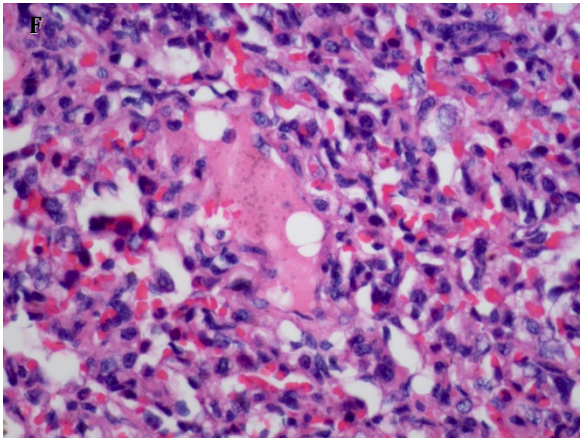
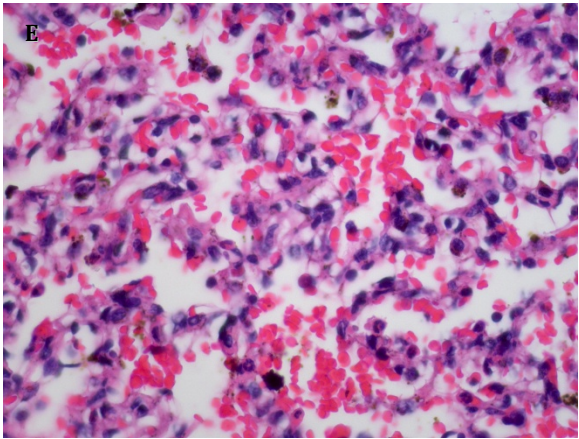
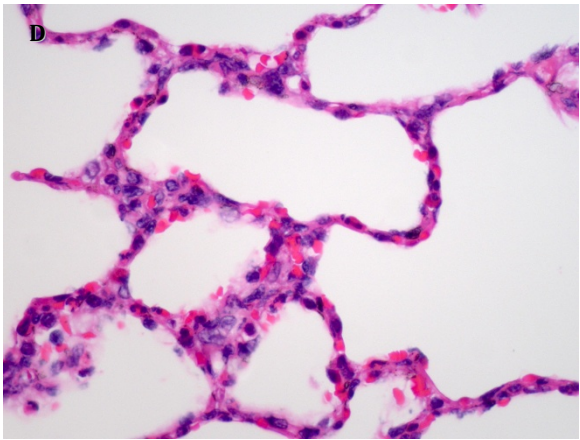
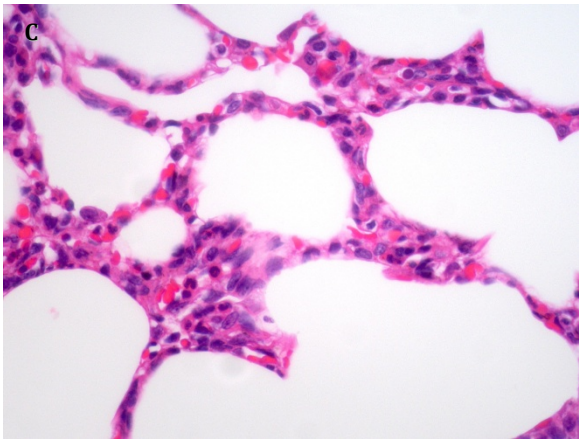
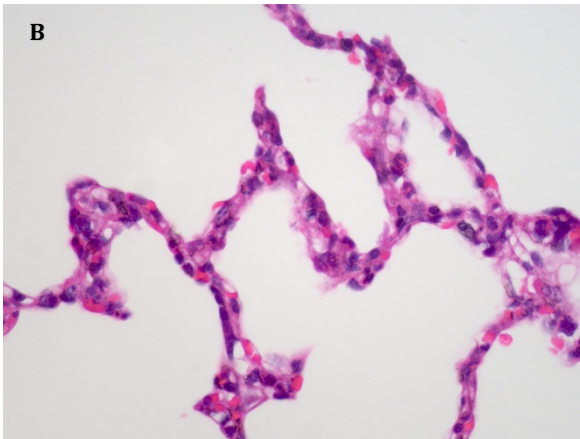
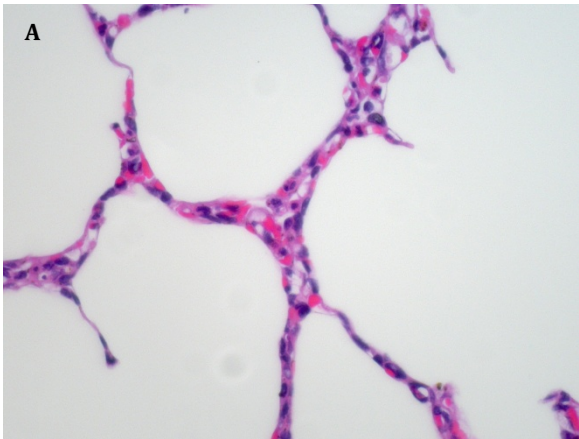


Figura 61 (pág anterior). Imagens obtidas por microscopia óptica das lâminas coradas por HE demonstrando diferentes regiões pulmonares dos lobos diafragmáticos direitos de animais do grupo *Hemo+LPS*. A, zona West 1 (x400) neutrofilia, congestão, edema intersticial, sinais de hemorragia intra-alveolar; B, zona West 2 (x400) neutrofilia, congestão, edema intersticial; C, zona West 3 (x400) colapso alveolar, congestão, edema intersticial, sinais de edema e hemorragia intra-alveolares; D, zona West 1 (x100) congestão, edema intersticial e interlobular, heterogeneidade na distribuição tecidual; E e F, zona West 2 (x100), distribuição tecidual heterogênea, congestão, edema intersticial e interlobular. G e H, zona West 3 (x100), distribuição tecidual heterogênea, colapso alveolar, congestão, edema intersticial e interlobular, sinais de edema e hemorragia intra-alveolares

O grupo *Hemo+LPS* (figura 61) apresentou alterações heterogêneas no parênquima pulmonar. Em todas as zonas West, observou-se intensa heterogeneidade na distribuição tecidual, com áreas de colapso alveolar, espessamento do tecido alveolar com intenso infiltrado neutrofílico e edemas intersticial, interlobular, interlobar, perivascular e, ocasionalmente, sinais de edema e hemorragia intra-alveolares. Observou-se neutrofilia mais intensa em zonas West 1 e 2 do que em zonas West 3. Regiões dependentes apresentaram colapso alveolar e edema mais intensos.

Ambos os grupos tratados apresentaram alterações semelhantes (*Conv*, figura 62; *dPP*, figura 63). Em ambos, zonas West 3 apresentaram maior concentração alveolar do que zonas 2 e 1. Todo o parênquima apresentou heterogeneidade na distribuição alveolar, com alvéolos finos entremeados aos espessados, alguns com infiltrado neutrofílico intenso e outros com áreas de colapso alveolar próximas a áreas de baixa concentração tecidual. Intensa congestão e edema intersticial, interlobular, interlobar, perivascular e, em menor escala, intra-alveolar foram observados ao longo de todo o parênquima, sendo mais intenso nas zonas dependentes (*i.e.*, zonas West 3). Infiltrado celular e hemorragias também foram ocasionalmente observados em regiões intra-alveolares.





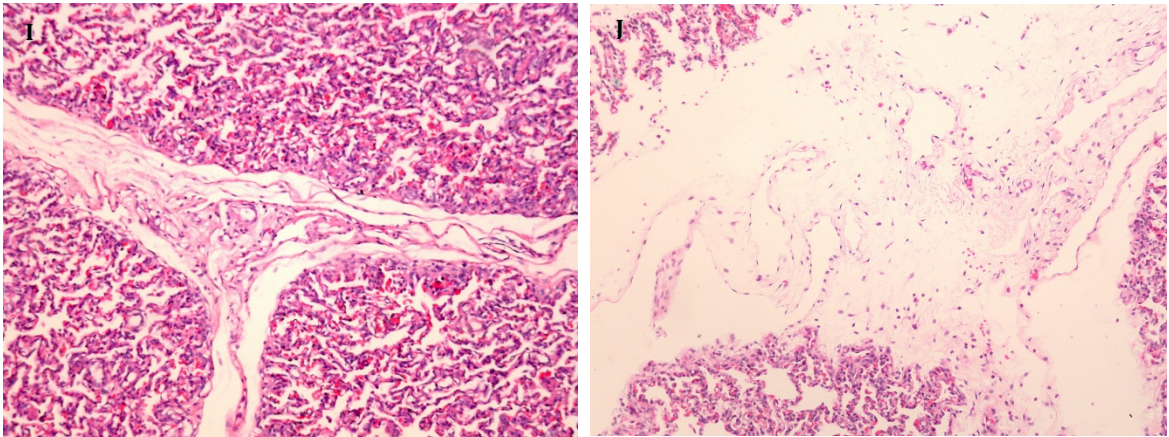
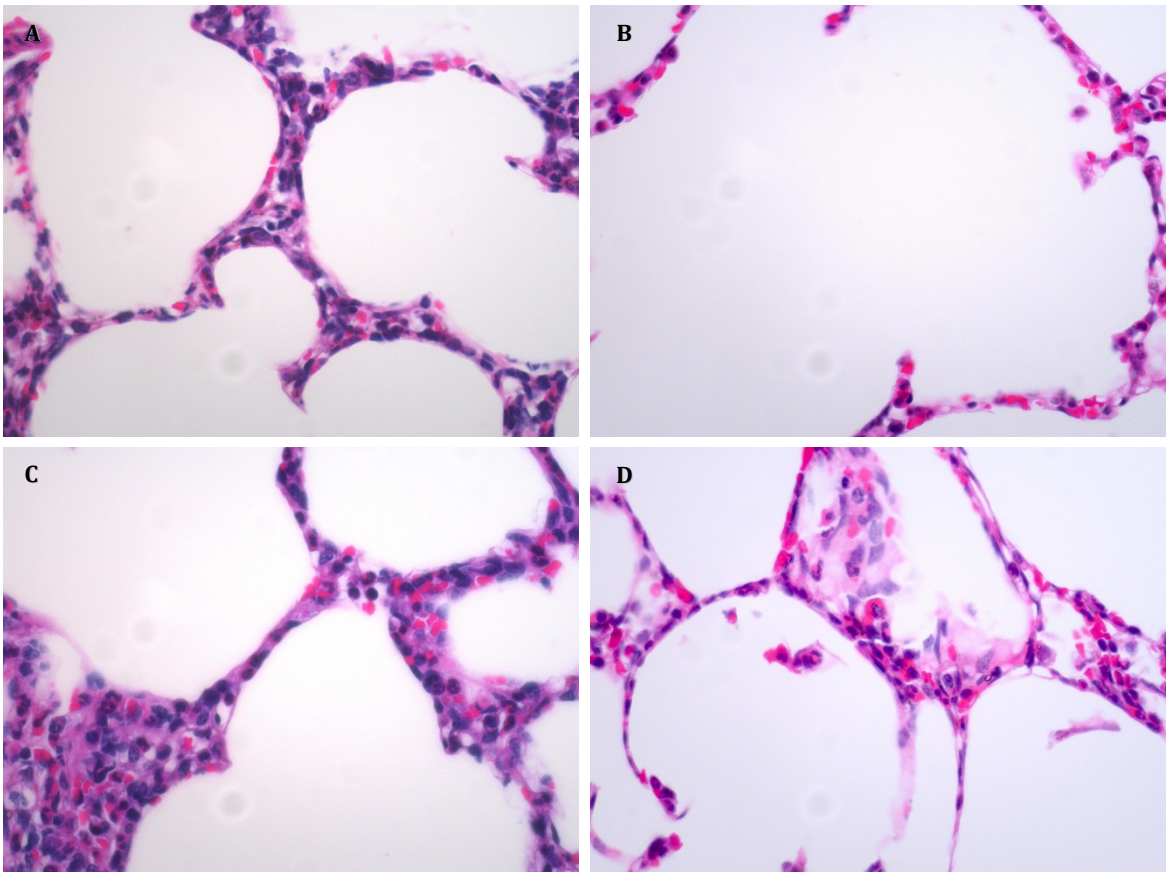


Figura 62 (pág anterior e imagens acima). Imagens obtidas por microscopia óptica das lâminas coradas por HE demonstrando diferentes regiões pulmonares dos lobos diafragmáticos direitos de animais do grupo *Conv*. A, zona West 1 (x400) congestão, heterogeneidade da distribuição tecidual, neutrofilia; B, zona West 1 (x400) neutrofilia, congestão, edema intersticial, discreto edema intra-alveolar, discretos sinais de hemorragia; C, zona West 3 (x400) neutrofilia; D, zona West 2 (x400) congestão, edema intersticial, discreto edema, hemorragia e extravasamento celular intra-alveolares; E e F, zona West 3 (x400), distribuição tecidual heterogênea, colapso alveolar, congestão, hemorragia, edema intersticial e intra-alveolar; G, (x200) edema intersticial e interlobular; H, zona West 2 (x200) edema interlobular; I, (x100), colapso alveolar, congestão,discreto edema interlobular e intra-alveolar; regiões com hemorragia intra-alveolar; J, (x100) edema intersticial, interlobular, perivascular, heterogeneidade na distribuição tecidual, congestão, discreto edema e hemorragia intra-alveolares



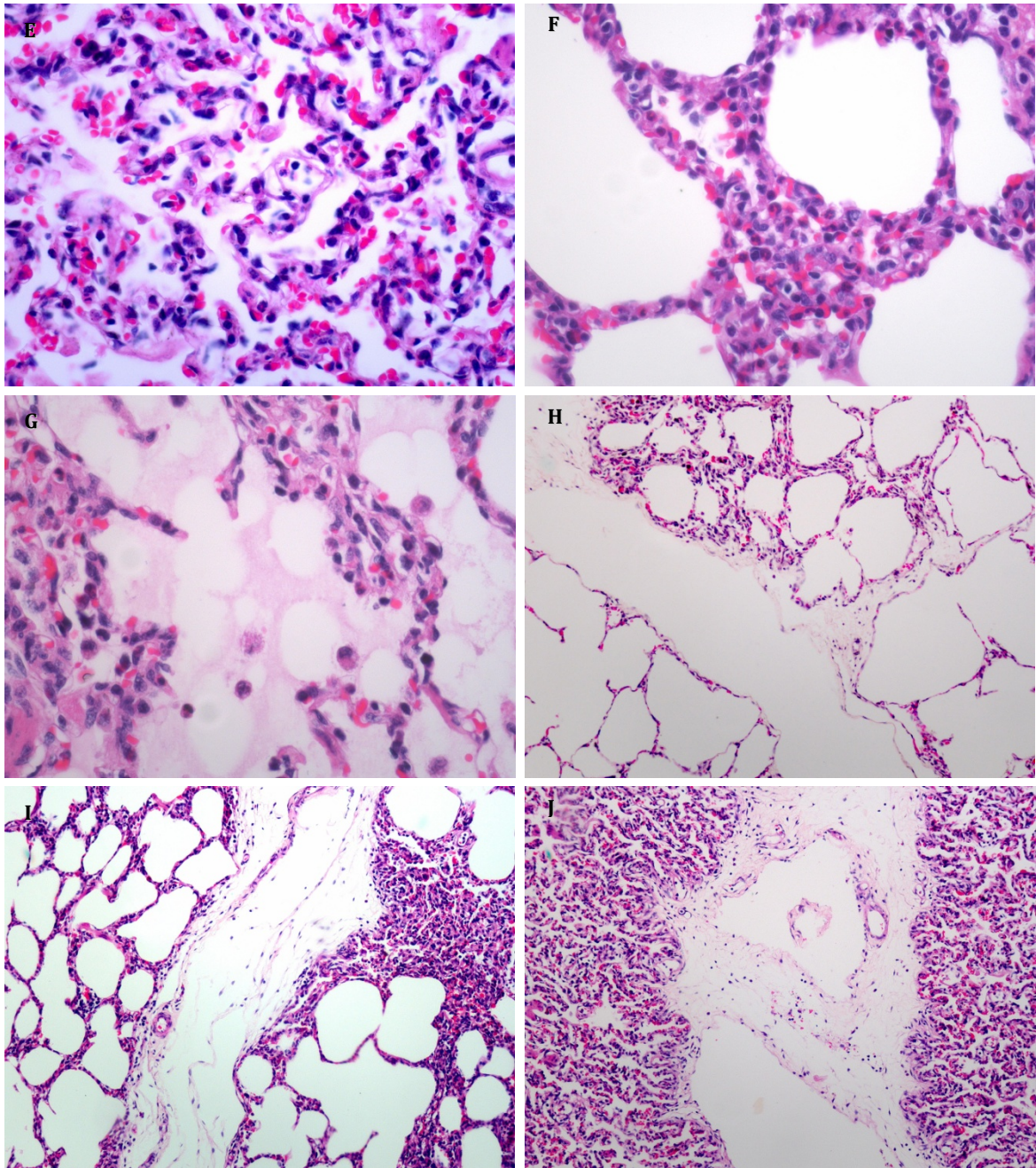


Figura 63 (pág anterior e imagens acima). Imagens obtidas por microscopia óptica das lâminas coradas por HE demonstrando diferentes regiões pulmonares dos lobos diafragmáticos direitos de animais do grupo *dPP*. A e B, zona West 1 (x400) heterogeneidade na distribuição tecidual, neutrófilos, discretos sinais de edema; C, zona West 2 (x400) neutrofilia, congestão, heterogeneidade na distribuição tecidual; D, zona West 2 (x400) neutrofilia, congestão, infiltrado intra-alveolar celular com edema; E e F, zona West 3 (x400) neutrofilia, congestão, heterogeneidade na distribuição tecidual, edema intersticial, discreto edema e hemorragia intra-alveolares; G, zona West 3 (x400) edema intra-alveolar com discreto conteúdo celular inflamatório; H, zona West 1 (x100), congestão, edema intersticial e interlobular, distribuição tecidual heterogênea; I, zona West 2 (x100) congestão, edema intersticial, interlobular e perivascular, heterogeneidade na distribuição tecidual, regiões de colapso alveolar; J, zona West 3 (x100) congestão, edema intersticial, interlobular e perivascular, regiões de edema e hemorragia intra-alveolares, distribuição tecidual heterogênea de alta densidade

## 4.5 Tratamento

### 4.5.1 Fluidoterapia, débito urinário e uso de vasoativos

Nas condições do experimento, não houve diferença estatística com relação ao volume de RL necessário para obtenção das metas estabelecidas nos grupos tratados ( $P=0,471$ ), nem tampouco com relação ao volume total infundido ( $P=0,066$ ; tabela 16). Volumes administrados individualmente podem ser consultados no anexo B.

Tabela 16 – Volumes de Ringer lactato administrados aos animais dos grupos tratados – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

	GRUPO	META	TOTAL
<b>Volume RL</b>	CONV	99,8 ± 29,8	138,3 ± 18,6
mL/kg	dPP	89,1 ± 31,6	119,0 ± 22,6

Médias ± dp; RL, Ringer lactato.

Animais dos grupos tratados apresentaram DU superior aos do grupo *Hemo* (*Conv*,  $P=0,010$ ; *dPP*,  $P=0,005$ ) e *Hemo+LPS* (*Conv*,  $P=0,001$ ; *dPP*,  $P<0,001$ ; tabela 17). A frequência de uso de NE foi baixa, sem diferença estatística entre grupos.

Tabela 17 – Débito urinário (DU) ao final do experimento nos diferentes grupos – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

GRUPO	DU/kg
SHAM	5,14 ± 1,22
LPS	6,31 ± 3,88
HEMO	2,24 ± 2,19
HEMO+LPS	1,05 ± 0,59
CONV	8,86 ± 6,43 °♦
dPP	9,37 ± 4,56 °♦
<b>FV</b>	$P<0,001$

Médias ± dp; ° $P<0,05$  vs. *Hemo*; ♦ $P<0,05$  vs. *Hemo+LPS*; FV, fonte de variação (ANOVA).

### 4.5.2 Sobrevida

Cinco animais do grupo *Hemo+LPS* não completaram o protocolo experimental (figura 64). Em contraste, todos os animais tratados sobreviveram durante o período avaliado, sem diferença entre os grupos *Conv* e *dPP*.

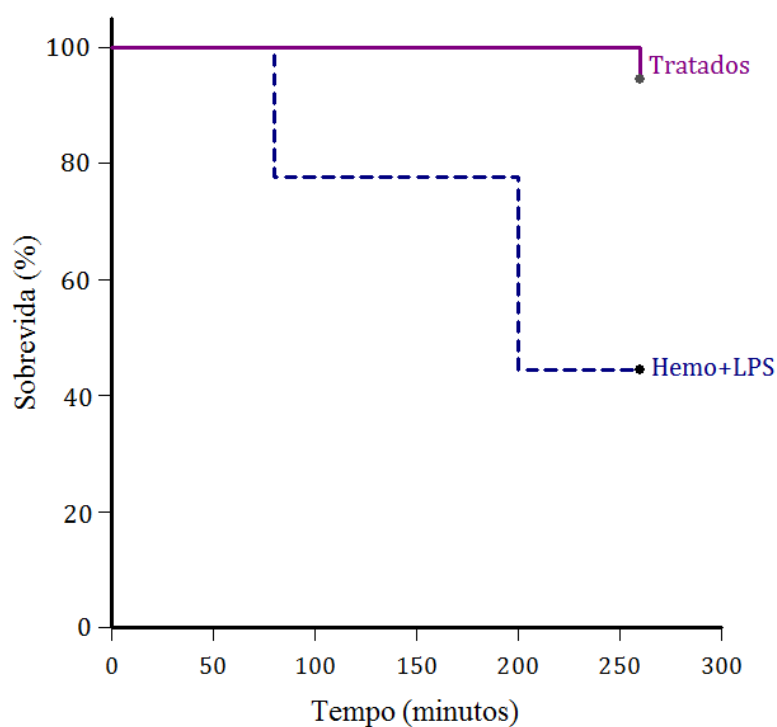


Figura 64. Análise de sobrevida de Kaplan-Meier envolvendo animais do grupo *Hemo+LPS* (linha azul pontilhada) e animais tratados (linha roxa contínua); Log Rank,  $P=0,002$ .

### 4.5.3 Avaliação da VPP no protocolo

Resposta positiva ao desafio volêmico foi definida como aumento no IC em, pelo menos, 15%, sendo registrada em 69 de 118 desafios (58%).

Com base nos critérios adotados envolvendo sensibilidade e especificidade, o valor de corte ideal para esta variável, neste modelo, foi 15% (figura 65). A tabela 18 demonstra a classificação de resultados verdadeiros e falsos com base neste valor de corte e no valor de corte empregado experimentalmente.

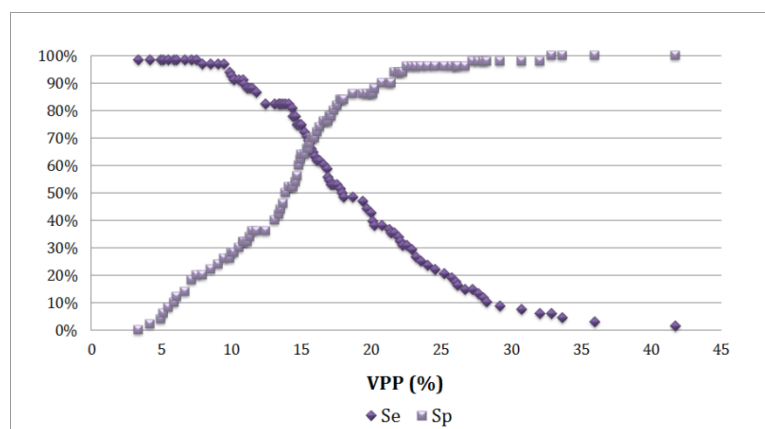


Figura 65. Sensibilidades (Se, losangos escuros) e especificidades (Sp, quadrados claros) para os diferentes valores de corte da VPP no modelo experimental

Tabela 18: Proporção (decimal) de resultados aos desafios volêmicos, sensibilidades e especificidades para valores de corte da VPP 13% e 15% – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

APÓS DESAFIO VOLÊMICO	VPP 13%	VPP 15%
<b>Verdadeiro-positivo</b>	0,47	0,43
<b>Falso-positivo</b>	0,27	0,15
<b>Verdadeiro-negativo</b>	0,15	0,27
<b>Falso-negativo</b>	0,10	0,14
<b>Verdadeiro total</b>	0,63	0,70
<b>Falso total</b>	0,37	0,30
<b>Sensibilidade (IC95%)</b>	0,82 (0,71 a 0,91)	0,75 (0,63 a 0,85)
<b>Especificidade (IC95%)</b>	0,40 (0,26 a 0,55)	0,64 (0,49 a 0,77)

VPP, variação de pressão de pulso.

#### 4.5.4 Possíveis fatores de interferência com a VPP

Com base nos 118 desafios volêmicos livres de NE registrados, os desempenhos da VPP 13% e 15% em prever responsividade à fluidoterapia foram avaliados em relação à PAPm (figura 66). No presente modelo experimental e para ambos os valores de corte de VPP, houve grande sobreposição de resultados verdadeiros e falsos para a gama de valores de PAPm induzida. Em relação ao valor de corte de VPP 13%, até o limite de PAPm 25 mmHg previamente ao desafio volêmico, somente resultados verdadeiros foram observados. Resultados FP se iniciaram a partir de PAPm 27 mmHg. Já em relação à VPP 15%, resultados falsos foram observados a partir de PAPm 22 mmHg, sendo que resultados FP também foram registrados apenas a partir de PAPm 27 mmHg.

Valores de PAPm  $\geq 40$  e  $< 60$  mmHg foram registrados em 8 animais do experimento, sendo 2 do grupo *Hemo+LPS*, 3 do grupo *Conv* e 3 do grupo *dPP*. Nos 6 animais dos grupos tratados, 22 desafios foram realizados, dos quais apenas 4 (18,2%) apresentaram resultados FP. Nestes 4 animais, PAPm foi 40 mmHg.

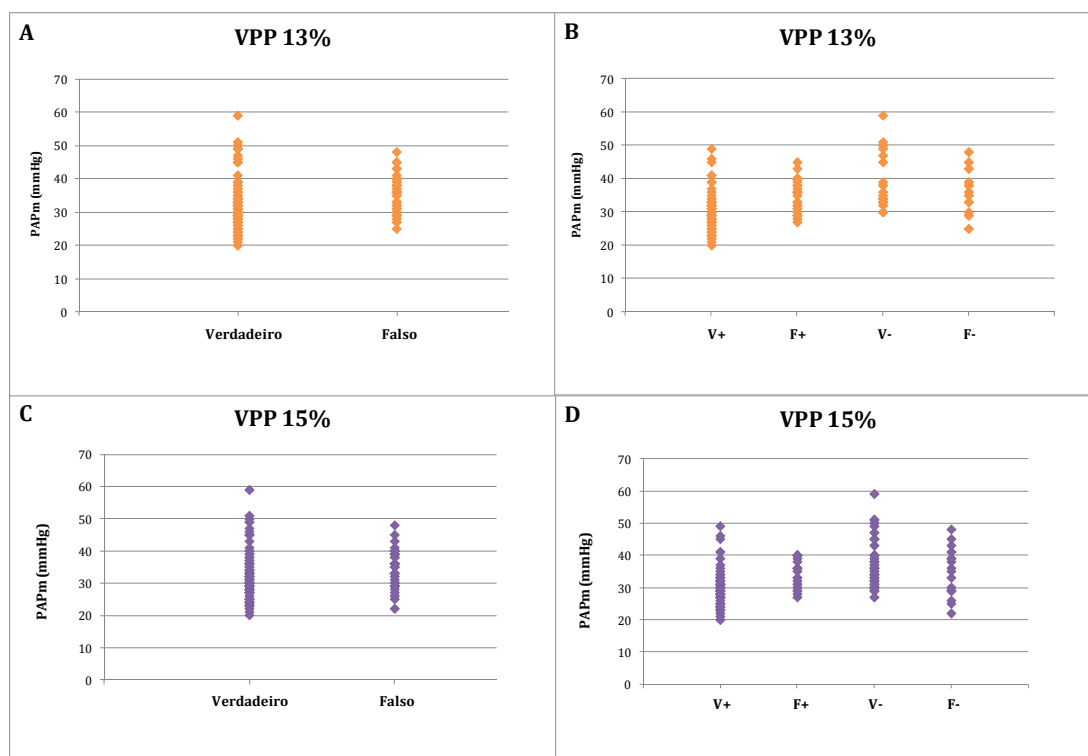


Figura 66. Desempenho de VPP 13% (figuras A e B) e 15% (figuras C e D) em prever responsividade ao desafio volêmico vs. pressão arterial pulmonar média (PAPm); V+, verdadeiro-positivo; F+, falso-positivo; V-, verdadeiro-negativo; F-, falso-negativo

Em relação ao valor de GTP previamente ao desafio volêmico, 81 desafios foram avaliados (figura 67). Com base no valor preditivo de VPP 13%, resultados FP e FN foram observados a partir de GTP 14 mmHg. Com base no valor preditivo de VPP 15%, valores falsos foram observados a partir de GTP 10 mmHg, devido a um único animal com resposta FN. Se desconsiderado este animal, resultados falsos também ocorreram a partir de GTP 14 mmHg.

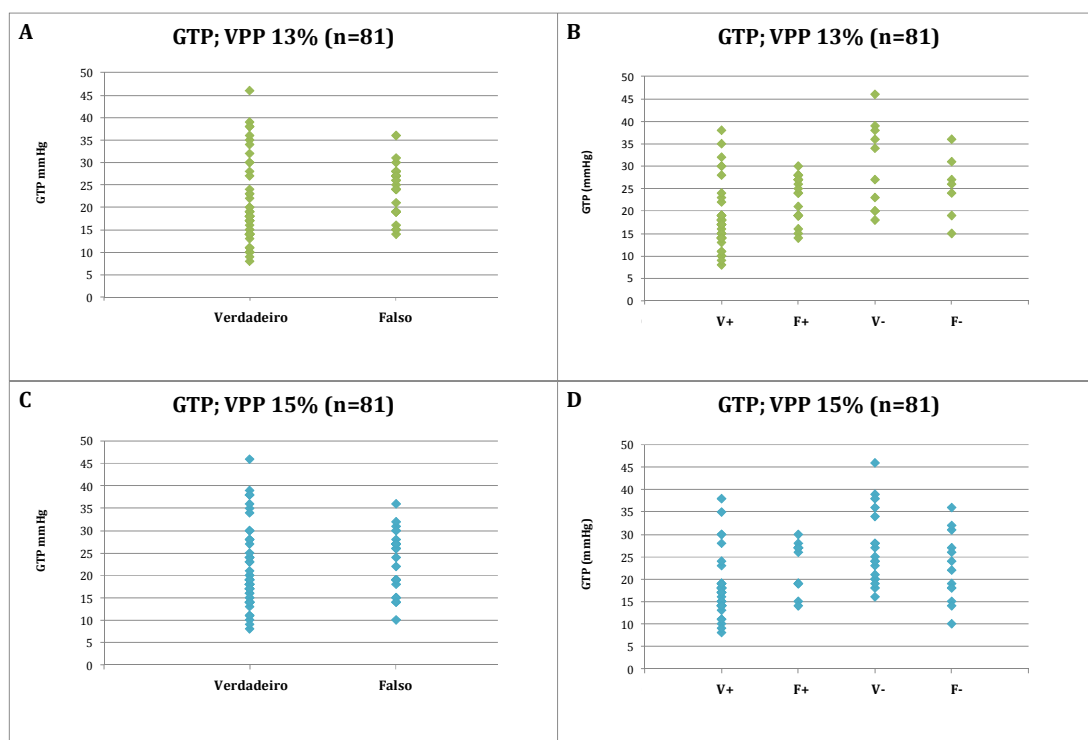


Figura 67. Relação entre resultados verdadeiros e falsos ao desafio volêmico para VPP 13% (figs A e B) e 15% (figs C e D) vs. gradiente transpulmonar (GTP); V+, verdadeiro-positivo; F+, falso-positivo; V-, verdadeiro-negativo; F-, falso-negativo

Considerando VPP 15%, a proporção de resultados verdadeiros e falsos foi avaliada em relação à sequência dos desafios registrados (n=118, figura 68).

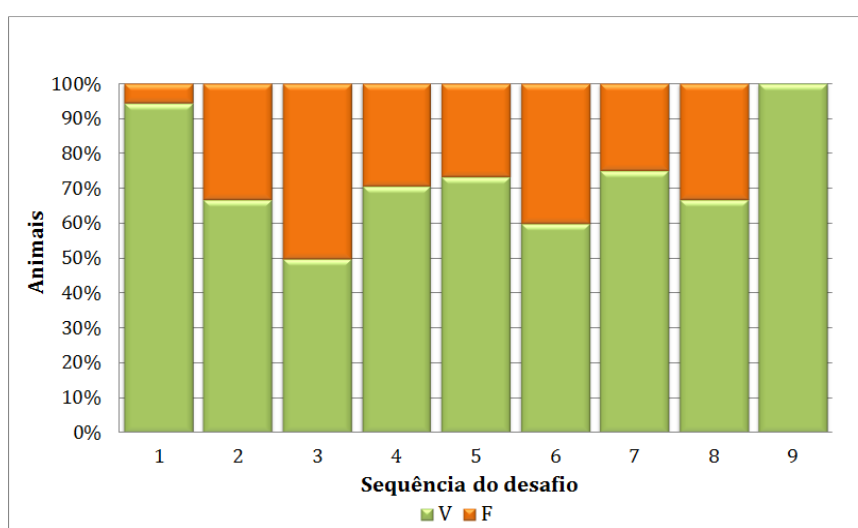


Figura 68. Precisão diagnóstica de VPP 15% em prever fluido-responsividade a cada desafio volêmico; em verde, resultados verdadeiros; em laranja, resultados falsos. Para números absolutos, refira ao gráfico da figura 69



Respostas verdadeiras e falsas positivas e negativas a cada um dos 118 desafios volêmicos foram avaliadas sequencialmente e demonstradas juntamente aos valores de PAPm e de VPP, mensurados previamente a cada desafio volêmico (figura 69).

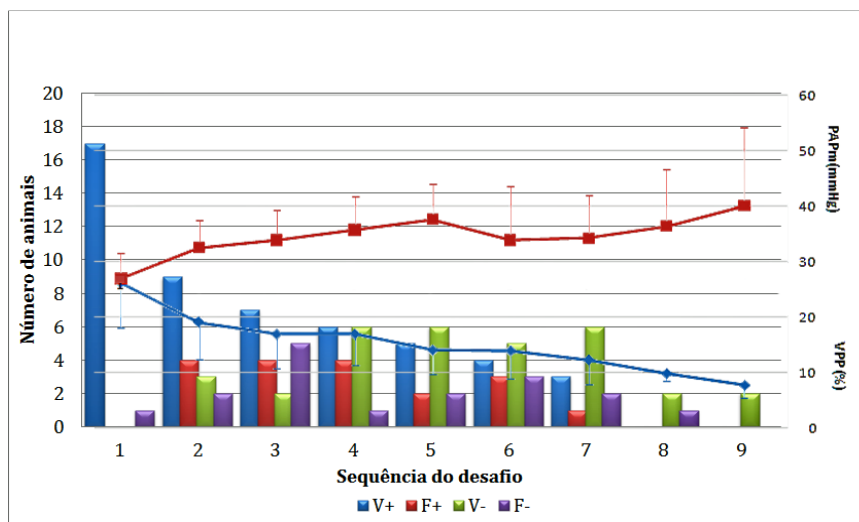


Figura 69. Precisão diagnóstica de VPP 15% em predizer fluido-responsividade a cada desafio volêmico no modelo vs. pressão arterial pulmonar média (PAPm, médias e dp, quadrados vermelhos, escala à direita) e variação de pressão de pulso (VPP; médias e dp; losangos azuis, escala à direita); Barras azuis, verdadeiro-positivos (V+); barras vermelhas, falso-positivos (F+); barras verdes, verdadeiro-negativos (V-); barras roxas, falso-negativos (F-)

Os tipos de resposta foram proporcionais entre grupos, exceto os VN, predominantes no grupo *Conv* (84% do total de FN). Valores de VPP foram avaliados antes e depois de cada um dos 118 desafios volêmicos (figura 70). Em 64% de todos os desafios, houve redução no valor da VPP em pelo menos 15%. Dentre os tipos de resposta, tal queda  $\geq 15\%$  foi verificada em 75% dos verdadeiro-positivos (VP), 67% dos FP, 41% dos VN e 77% dos falso-negativos (FN).

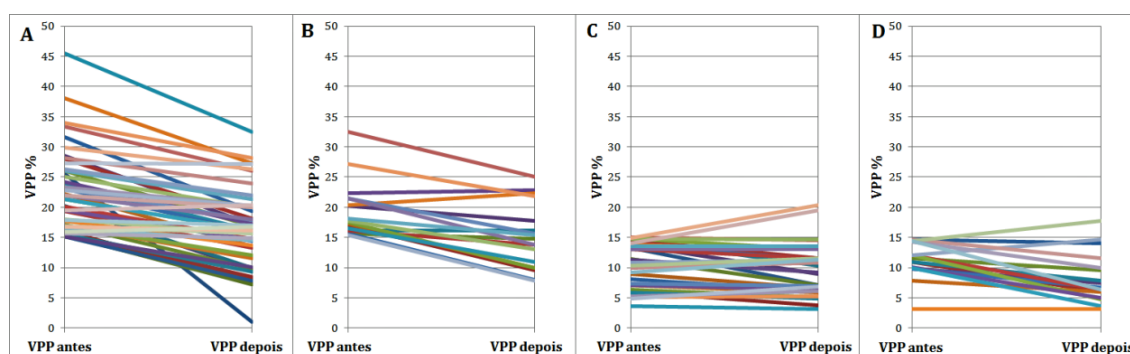


Figura 70. Valores de VPP antes e depois dos desafios volêmicos, de acordo com o tipo de resposta apresentada; A, verdadeiro-positivo; B, falso-positivo; C, verdadeiro-negativo; D, falso-negativo; Classificação das respostas de acordo com valor de corte de VPP 15%

#### 4.5.5 Avaliação das demais variáveis empregadas como metas de ressuscitação

Para cada uma das demais variáveis utilizadas como meta durante os tratamentos, sensibilidades e especificidades em relação à capacidade de predição de fluido-responsividade foram definidas para os valores de corte ideais, conforme descrito nos métodos, bem como para os valores efetivamente empregados nos protocolos experimentais (figura 71, tabela 19), com base nos resultados obtidos em resposta aos desafios volêmicos realizados. Para variáveis quantitativas discretas (*i.e.*, PVC e PAM) os valores foram aproximados.

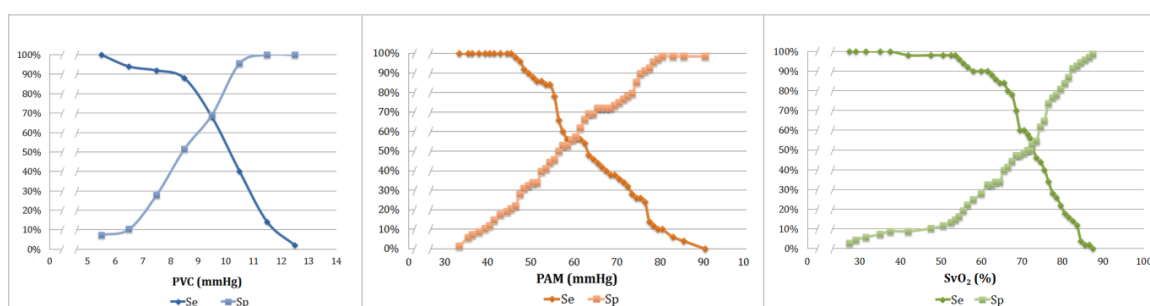


Figura 71. Sensibilidades (Se, losangos escuros) e especificidades (Sp, quadrados claros) das demais variáveis utilizadas como metas de ressuscitação, de acordo com valores de corte; PVC, pressão venosa central; PAM, pressão arterial média; SvO<sub>2</sub>, saturação venosa central de oxigênio

Tabela 19 – Sensibilidades e especificidades para os valores de corte ideais e os utilizados nos protocolos de tratamento – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

VARIÁVEL	VALOR DE CORTE	SENSIBILIDADE (IC95%)	ESPECIFICIDADE (IC95%)
<b>PVC ideal</b>	09 mmHg	0,88 (0,76 a 0,96)	0,52 (0,39 a 0,64)
<b>PVC empregada</b>	12 mmHg	0,14 (0,06 a 0,27)	1,00 (0,95 a 1,0)
<b>PAM ideal</b>	63 mmHg	0,54 (0,39 a 0,68)	0,66 (0,54 a 0,77)
<b>PAM empregada</b>	65 mmHg	0,46 (0,32 a 0,61)	0,69 (0,57 a 0,80)
<b>SvO<sub>2</sub> ideal</b>	66 %	0,84 (0,71 a 0,93)	0,40 (0,28 a 0,52)
<b>SvO<sub>2</sub> empregada</b>	65 %	0,84 (0,71 a 0,93)	0,34 (0,23 a 0,46)

PVC, pressão venosa central; PAM, pressão arterial média; SvO<sub>2</sub>, saturação venosa central de oxigênio; IC95%, intervalo de confiança de 95%.

#### 4.5.6 Comparação entre variáveis empregadas como metas de ressuscitação em relação à fluido-responsividade

Pelo teste t de Student, todas as variáveis empregadas como metas em ambas as estratégias de ressuscitação apresentaram-se univariadamente significantes (tabela 20).

Tabela 20 – Teste t de Student de cada variável empregada como meta de ressuscitação nos grupos *Conv* e *dPP*, em relação à capacidade de predição de responsividade ao desafio volêmico; LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

VARIÁVEL	VALOR DE P
VPP	<0,0001
PVC	<0,0001
PAM	0,005
SvO <sub>2</sub>	0,021

VPP, variação de pressão de pulso, PVC, pressão venosa central, PAM, pressão arterial média, SvO<sub>2</sub>, saturação venosa mista de oxigênio.

À análise das curvas ROC, áreas sob as curvas para VPP e PVC foram semelhantes, próximas a 0,75 (figura 72). Regressão logística múltipla selecionou VPP e PVC como variáveis independentes para predição de não-responsividade ao desafio volêmico no presente modelo experimental (tabela 21). Pelo *odds ratio* (razão de chances), quanto menor o valor da VPP e maior o valor da PVC, maior a chance de não-responsividade ao desafio volêmico. PAM e SvO<sub>2</sub> não foram selecionadas pelo procedimento *stepwise*.

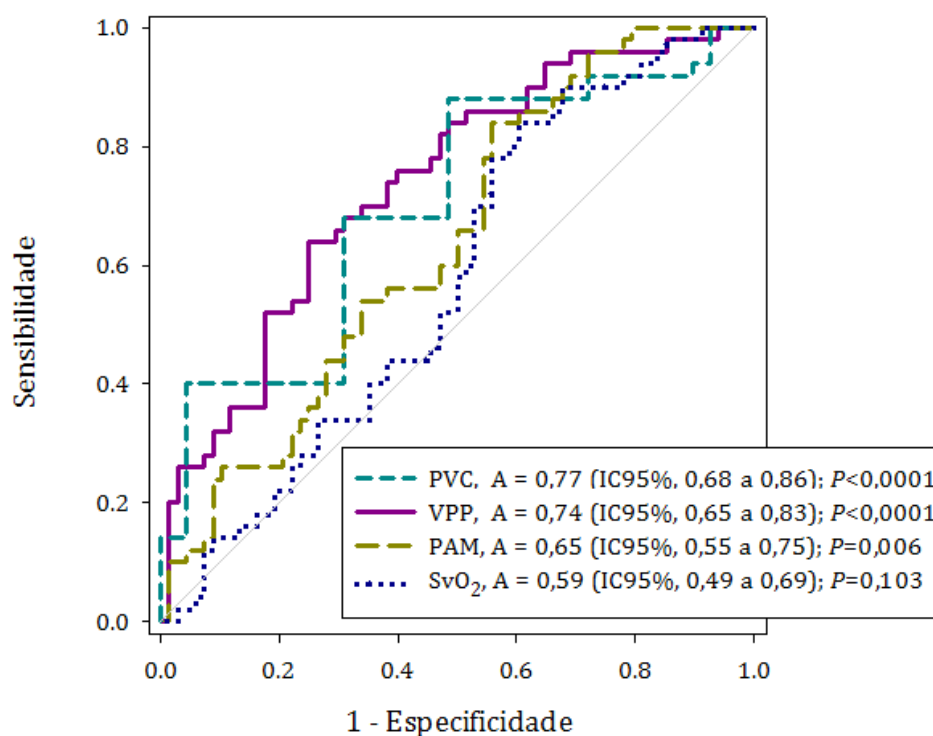


Figura 72. Curvas ROC das variáveis empregadas como metas de ressuscitação durante a ressuscitação volêmica nos grupos *Conv* e *dPP*, em relação à capacidade de predição de fluido-responsividade; VPP, variação de pressão de pulso, PVC, pressão venosa central, PAM, pressão arterial média, SvO<sub>2</sub>, saturação venosa mista de oxigênio, IC95%, intervalo de confiança de 95%.

Tabela 21 – Resultados da regressão logística múltipla para pressão venosa central e variação de pressão de pulso, LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

VARIÁVEL	VALOR DE P	ODDS RATIO	IC95%
PVC	0,001	1,70	1,25 a 2,32
VPP	0,010	0,91	0,84 a 0,98

VPP, variação de pressão de pulso; PVC, pressão venosa central; *odds ratio*, razão de chances; IC95%, intervalo de confiança de 95%.

Curvas logísticas (figura 73) foram geradas a partir do modelo de regressão logística múltipla, representado pela equação abaixo que demonstra a probabilidade de não-responsividade ao desafio volêmico ( $p$ ), de acordo com os valores das variáveis independentes, PVC e VPP, nas condições experimentais:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = -3,583 + (0,529 \times \text{PVC}) + (-0,098 \times \text{VPP})$$

Onde:

$\ln$ , logaritmo neperiano

$p$ , probabilidade de não-responsividade ao desafio volêmico

Pelo teste de Hosmer-Lemeshow, *goodness of fit* (aderência) para o presente modelo foi:  $\chi^2=18,730$ , 8 graus de liberdade,  $P=0,016$ .

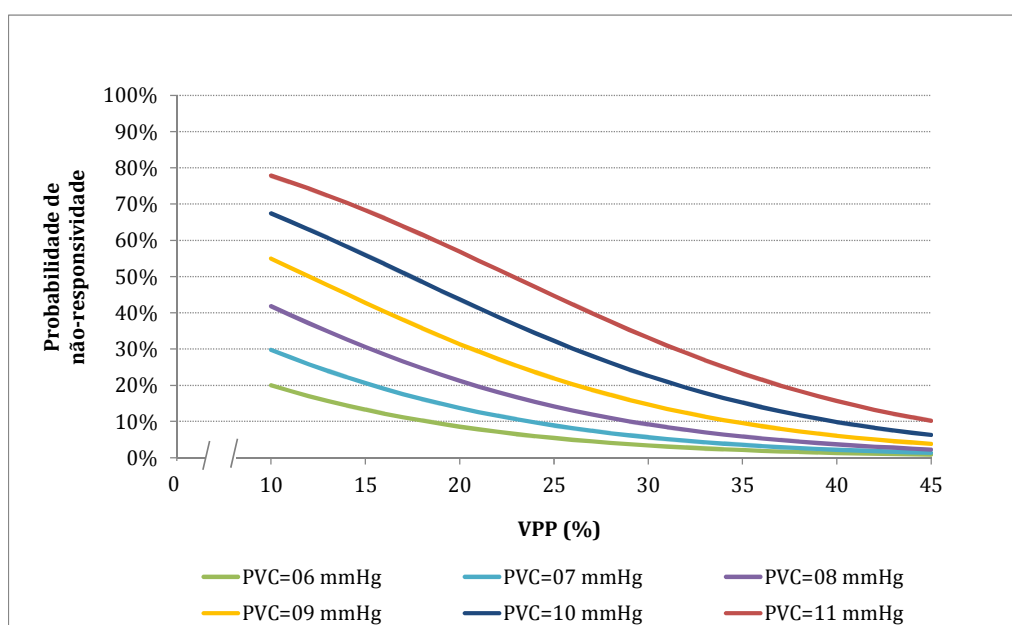


Figura 73. Curvas logísticas demonstrando a probabilidade de não-responsividade ao desafio volêmico, de acordo com valores das variáveis independentes, VPP e PVC, pelo modelo de regressão logística múltipla baseado nos dados experimentais; VPP, variação de pressão de pulso; PVC, pressão venosa central.

# **DISCUSSÃO**

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 *Resumo dos resultados principais*

Ao se compararem as duas estratégias de reposição volêmica aguda, não foi possível estabelecer a superioridade de uma sobre a outra. Ambos os grupos tratados apresentaram melhora hemodinâmica significativa, com poucas diferenças em relação ao grupo *Sham* e raras diferenças entre si. Dentre as variáveis avaliadas, a diferença mais importante entre estes dois grupos foi em relação à PVC que, no grupo *Conv*, ao final no tratamento, apresentou-se não só significativamente superior à do grupo *dPP*, mas também superior à do grupo *Sham* e ao seu próprio TB e T1.

À análise do desempenho de cada variável empregada como meta em relação à predição de fluido-responsividade, todas foram univariadamente significantes. Áreas sob as curvas ROC para PVC e VPP foram as maiores, sendo seus valores considerados equivalentes mas limitados em relação ao poder preditivo de responsividade à fluidoterapia. Estas mesmas variáveis foram selecionadas pela regressão logística múltipla como sendo independentemente preditivas de não-responsividade ao desafio volêmico, de modo que o emprego de ambas em conjunto para decisão sobre administração de fluidos deva ser investigado. Entretanto, é importante que tais dados sejam interpretados à luz do modelo experimental.

Os animais tratados foram submetidos a um choque hemorrágico agudo e profundo concomitantemente à infusão de LPS. Neste contexto, a hemorragia teve o propósito de produzir um quadro de hipovolemia, com grave hipoperfusão tecidual e demais consequências hemodinâmicas e metabólicas de uma hemorragia maciça<sup>2, 169</sup>. O emprego de LPS, de acordo com o protocolo descrito, agravou o estado de choque e induziu HP e LPA, que são condições que podem interferir no valor preditivo da VPP<sup>28, 31-35, 138, 170</sup>. Tais aspectos serão discutidos subsequentemente.

## 5.2 O modelo experimental

### 5.2.1 Efeito de LPS sobre os pulmões e avaliação ventilatória

A infusão de endotoxinas no suíno é uma técnica comumente utilizada para simular o choque séptico Gram-negativo humano<sup>68, 163, 171-174</sup>. LPS e sua porção lipídica são considerados o princípio biologicamente ativo das bactérias<sup>175-178</sup>. Assim como ocorre frequentemente na sepse, a infusão de LPS produz LPA e HP no suíno<sup>163, 171, 172, 178, 179</sup>. Esta espécie é considerada particularmente sensível aos efeitos da infusão de LPS, sendo esta sensibilidade provavelmente associada ao fato de que suínos estão entre as espécies que possuem macrófagos intravasculares pulmonares em abundância<sup>171, 178</sup>. Mesmo expostos a pequenas doses de LPS, eles respondem rapidamente com intensa liberação de vasoconstritores pulmonares, particularmente tromboxanas<sup>171, 178, 180</sup>. Uma série de experimentos também associou LPS ao aumento de níveis plasmáticos de endotelina-1 (ET-1) e de expressão de seu mRNA em tecidos, bem como a aumentos em PAPm e RVP e queda em VS<sup>181-183</sup>. Endotelinas já foram identificadas como mediadores pró-inflamatórios importantes no desenvolvimento da LPA, sendo que ET-1 promove expressão de moléculas de adesão em leucócitos e células endoteliais, bem como estímulo a fatores ativadores de plaquetas e fator de crescimento endotelial vascular, que aumentam a permeabilidade vascular, contribuindo para o edema inflamatório<sup>184</sup>. Possivelmente, na dependência da dose e taxa de infusão de LPS, suínos tendem a apresentar dois picos de HP, sendo o primeiro efêmero, ocorrendo a partir de 15 min após o início da infusão, e o segundo persistente, manifestando-se a partir de 60 min do início da infusão<sup>163, 171, 172, 185</sup>.

Apesar de não terem sido propriamente documentados na publicação original de onde foi derivado o protocolo de infusão de LPS do presente experimento<sup>163</sup>, os dois períodos de elevação na PAP eram esperados e foram observados. Nos quatro grupos que receberam LPS, um aumento significativo na PAPm foi observado aos 20 min a partir do início da infusão, sem diferença estatística entre eles (dados não demonstrados). Aos 60 min a PAPm já havia diminuído, apresentando-se estatisticamente inferior ao seu pico inicial, contudo ainda significativamente elevada<sup>186</sup>. A PAPm voltou a aumentar posteriormente sendo que, em T1, apresentou-se superior ao *Sham* e respectivos TCs nestes mesmos quatro grupos (PAPm,  $35 \pm 6$

mmHg). Apenas em T3 os grupos apresentaram discreto declínio, embora ainda permanecendo superiores ao *Sham*. Assim, a HP produzida pelo LPS demonstrou-se relativamente independente do estado volêmico dos animais e permitiu o estudo da responsividade à fluidoterapia em diferentes condições hemodinâmicas.

A toxicidade celular direta de LPS é considerada baixa, contudo ela atua rápida e diretamente sobre o endotélio capilar, induzindo aumento da permeabilidade vascular em todo o organismo<sup>178, 187, 188</sup>. Após sua administração, LPS se liga à proteína ligante de LPS (*lipopolysaccharide-binding protein*, LBP) formando um complexo que ativa receptores CD14/TLR4 em diversos tipos celulares, induzindo uma resposta hiperinflamatória no hospedeiro<sup>178, 187-189</sup>. O sinal de CD14 ativa o fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) por meio dos TLR (receptores *toll-like*), promovendo a transcrição gênica de produtos predominantemente pró-inflamatórios, como citocinas (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6), proteínas de fase aguda, fatores de coagulação, moléculas de adesão, enzimas diversas e imunorreceptores<sup>190</sup>. Além disso, NF- $\kappa$ B é estimulado por muitos destes produtos, bem como por espécies reativas de oxigênio e outras alterações no meio pericelular<sup>190</sup>.

Nos pulmões, o endotélio capilar é o sítio primário de lesão provocada por LPS e, posteriormente, outras lesões ocorrem que levam a alterações na permeabilidade epitelial ou destruição da barreira epitélio-alveolar<sup>178, 179</sup>. Ainda, previamente à fase de lesão epitelial, polimorfonucleares (PMN) são aprisionados nos capilares pulmonares, por perderem sua deformabilidade<sup>178</sup>. À análise histopatológica do tecido pulmonar no presente estudo, o grupo *LPS* apresentou neutrofilia estatisticamente superior à do grupo *Sham*. Qualitativamente, todos os grupos que receberam LPS apresentaram espessamento das paredes alveolares e sequestro de PMN ao interstício e aos septos e espaços interalveolares. Raramente eles foram observados no interior dos alvéolos. Eventual extravasamento de hemácias para o espaço intra-alveolar com presença de fibrina também foi observado, denotando hemorragia. Edema intersticial, interlobular, perivascular e mesmo intra-alveolar ocorreram em quantidades diferentes entre os grupos. A distribuição tecidual alveolar foi heterogênea, assim como foi a distribuição de todas as alterações descritas. Todos estes achados foram compatíveis com alterações histopatológicas descritas pela literatura, em animais com LPA induzida por LPS. Muitos destes achados também foram compatíveis com alterações observadas na fase exsudativa da LPA/SARA observada em humanos<sup>172, 178, 191, 192</sup>. Hemodinamicamente, o extravasamento vascular foi corroborado pelo aumento do Ht no grupo *LPS* ao longo do tempo<sup>178</sup>.



Ainda em relação à avaliação histopatológica, foi possível averiguar pormenores entre os diferentes grupos que receberam LPS. Primeiramente, o grupo *Hemo+LPS* apresentou maior proporção de tecido pulmonar em relação a áreas alveolares aeradas do que o grupo *Sham* ou mesmo o grupo *LPS*. Tal ocorrência pode ter decorrido da combinação de reação inflamatória, colapso alveolar, congestão, hemorragia e/ou edema, sendo todos estes sinais observados na análise por microscopia óptica. Além disso, apesar do grupo *LPS* ter demonstrado elevada contagem de neutrófilos/mm<sup>2</sup>, não houve diferença estatística em relação aos demais grupos que receberam LPS. Mesmo assim, a propensão a um menor número de neutrófilos no grupo *Hemo+LPS* pode ter resultado de um menor volume circulante intravascular. Como mencionado, foram observadas diferenças entre grupos em relação à água extravascular pulmonar, que foi maior nos grupos tratados. Tal constatação não foi surpreendente posto que o edema associado puramente à infusão de LPS tende a ser predominantemente intersticial<sup>178</sup>, e os grupos *Conv* e *dPP* receberam grandes quantidades de cristalóides em condições de permeabilidade vascular exacerbada. Entretanto, a natureza desta análise foi subjetiva sendo que, para adequada avaliação deste parâmetro, seria necessária a realização de gravimetria pulmonar<sup>193</sup>.

É necessário contemplar a possibilidade de que a manutenção das configurações originais da VM, ao longo de todo o experimento, possa ter agido sinergicamente aos efeitos lesivos promovidos pelos LPS, de forma a agravar o quadro de LPA<sup>194, 195</sup>. O Vt de 8 mL/kg pode ser considerado alto frente às lesões no tecido pulmonar e a PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O insuficiente para manutenção alveolar nos grupos submetidos à endotoxiose, de modo que um quadro de LPA associada à ventilação (VALI) tenha sido desenvolvida<sup>2, 151, 178, 194, 196-198</sup>. O conjunto destas condições já foi associado ao rompimento de células alveolares epiteliais, bem como da membrana basal da parede alveolar<sup>178, 194, 196</sup>. Além disso, já foi relatado que a ativação de vias de sinalização associadas ao estiramento alveolar adiciona ao estímulo inflamatório referente ao aumento da permeabilidade endotelial e epitelial<sup>196</sup>. É possível que o aumento do estímulo inflamatório por VALI tenha afetado outros sistemas orgânicos remotos<sup>151, 196</sup>.

No presente estudo, animais que receberam LPS apresentaram acentuada deterioração dos parâmetros ventilatórios. A Cstat dos grupos *LPS*, *Conv* e *dPP* apresentaram queda significativa em relação ao grupo *Sham*, acompanhadas de aumento em Ppico a partir de T2. Interessantemente, o grupo *Hemo+LPS* apresentou a mesma

tendência à queda em Cstat e aumento em Ppico, embora não tenha sido significativamente diferente de *Sham*. Talvez uma elastância pulmonar discretamente maior e melhor amoldamento à pressão produzida pela VM possam ter decorrido de uma menor repleção vascular. De fato, o grupo *LPS* foi o primeiro a demonstrar queda relevante em Cstat, evidente desde T1, quando a maioria dos animais dos grupos *Conv* e *dPP* ainda se apresentava relativamente hipovolêmica.

Outra observação que pode ser feita em relação a estes parâmetros é que, apesar de não terem sido encontrados sinais conclusivos de LPA nos grupos *Hemo* ou *Sham* e da VM não ter sido considerada lesiva por si só em outros estudos que utilizaram configurações semelhantes, estes grupos apresentaram alterações relativas ao TB tanto em Cstat quanto em Ppico. Em relação ao grupo *Hemo*, SIRS secundária à hipoperfusão sistêmica poderia resultar em LPA ao longo do tempo<sup>39, 48, 199, 200</sup>. De fato, a análise histopatológica demonstrou a presença de algumas regiões com discreto edema, predominantemente intersticial e interlobular, indicando a possibilidade de futura progressão a LPA. Em relação ao grupo *Sham*, nenhum sinal compatível com lesão foi observado no exame histopatológico, sendo possível concluir que as discretas alterações na mecânica ventilatória decorreram de um desrecrutamento associado a uma PEEP inadequada. Neste sentido, comparações dos outros grupos ao grupo *Sham* se tornaram tanto mais valiosas do que quando comparadas aos seus respectivos TBs.

Uma observação importante em relação ao exame histopatológico é de que a fixação do tecido pulmonar foi feita *post-mortem*, sendo as amostras rapidamente colhidas com o pulmão ainda insuflado e prontamente imergidas em formol. Embora esta seja uma prática comum na pesquisa com animais de porte grande, certa descaracterização em relação à arquitetura pulmonar *in vivo* é inevitável. A avaliação da mecânica ventilatória global não fornece informações sobre alterações pulmonares regionais<sup>197</sup>. Todavia, quadros de LPA tendem a produzir alterações heterogêneas, como demonstrado na avaliação histopatológica. EIT adicionou informações sobre a ventilação regional nos lobos diafragmáticos, *in vivo*. Recentes avanços tecnológicos e científicos neste campo têm possibilitado o monitoramento de alterações na ventilação de maneira não-invasiva, livre de radiação, dinamicamente e a beira-leito<sup>197</sup>.

Para realização das mensurações por EIT neste projeto, a cinta contendo 16 eletrodos foi posicionada na região considerada de maior interesse para VM, que foi abaixo do coração e acima da cúpula diafragmática, onde há grande concentração alveolar. O eletrodo adicional, posicionado na região abdominal, tem o propósito de

referendar todas as mensurações dos pares de eletrodos ao mesmo potencial elétrico<sup>201</sup>. O aparelho utilizado foi um protótipo que emite uma corrente alternada e conhecida sucessivamente pelos pares de eletrodos, em sentido horário, conforme descrito nos métodos. A cada emissão, os pares de eletrodos restantes que captam os potenciais de superfície gerados, possibilitam a determinação da distribuição da impedância<sup>167</sup>. A corrente injetada se propaga de acordo com os íons livres para carrear cargas elétricas, presentes em tecidos biológicos<sup>202</sup>. Desta maneira, o ar presente no interior dos alvéolos apresenta maior resistividade do que tecidos como o coração ou músculos, que possuem mais íons livres. Na realidade, frente aos alvéolos repletos de ar, a corrente elétrica tende a circundar o tecido alveolar<sup>202</sup>. Um estudo recente aplicou uma corrente alternada a 125 kHz em torno do tórax de um paciente sentado e mensurou as resistividades de diferentes tecidos<sup>203</sup>. A resistividade pulmonar, de acordo com a fase respiratória, oscilou entre 3,63 e 9,17  $\Omega\text{m}$ .

Uma vez adquiridos os dados, é necessário reconstruir a imagem e este constitui o maior desafio enfrentado pela engenharia relacionada a esta tecnologia. Para tanto, é necessário obter a solução para o “problema inverso” que significa que, com base nas voltagens mensuradas na superfície corpórea, determina-se a distribuição das condutividades no seu interior<sup>167</sup>. Muitos algoritmos de reconstrução já foram propostos e utilizados no passado, sendo o *Algoritmo de Retroprojeção de Sheffield* o mais tradicionalmente conhecido, mas os algoritmos de *Newton-Raphson* os mais eficientes e fidedignos<sup>167, 204</sup>. O algoritmo utilizado pelo protótipo do presente experimento foi o *Algoritmo Baseado no Método de Elemento Finito Linearizado de Newton-Raphson* (versão 5.1) considerado atualmente um dos mais modernos<sup>167</sup>. Brevemente, para a reconstrução da imagem, a porção do tórax avaliada é dividida em 340 elementos triangulares, sendo propriedades bioelétricas isotrópicas designadas a cada um deles<sup>201</sup>. Os valores da impedância dos triângulos são modificados repetidamente, até a minimização entre o modelo teórico e as mensurações obtidas<sup>167</sup>. A estrutura triangular é então convertida a um padrão retangular e a imagem sofre processamento adicional com amortecimento de artefatos<sup>201</sup>. Posteriormente filtros são aplicados para melhoramento da imagem e otimização da razão sinal x ruído<sup>201</sup>. Para a avaliação da ventilação, um filtro específico tende a ser aplicado para eliminar sinais relacionados à circulação sanguínea.

A partir da cinta utilizada no projeto, o corte transversal avaliado foi de, aproximadamente, 4 cm de espessura, formando um padrão semelhante ao de uma

lente convexa em relação ao centro da imagem<sup>201</sup>. A imagem resultante consistiu em uma matriz de 32 x 32 pixels, sendo no centro a região de menor resolução<sup>201</sup>. Em princípio, estes dados permitiram a avaliação de alterações na impedância elétrica ( $Z$ ) ao longo do tempo, de modo que o movimento de abertura e fechamento pulmonar fosse visualizado de acordo com alterações na aeração. Isto quer dizer que apenas a impedância relativa ( $\text{rel-dZ}$ ), e não absoluta, pôde ser avaliada. De fato, não é atualmente possível visualizar por esta técnica as estruturas estáticas contidas dentro do espaço circundado pela cinta.

EIT já foi utilizada experimentalmente e clinicamente nas mais diversas situações. Há grande abundância em estudos envolvendo recrutamento alveolar e emprego de PEEP<sup>205-211</sup>, mas EIT também já foi aplicada para avaliar distribuição ventilatória<sup>212-214</sup>, pneumotórax<sup>215</sup> e, mais recentemente, perfusão pulmonar<sup>216-218</sup>. Estuda-se ainda a possibilidade de aquisição da VPP da circulação torácica por esta tecnologia<sup>219</sup>.

Ao redefinir a linha de referência a cada tempo experimental ( $dZt$ ), foi possível avaliar a distribuição corrente da  $\text{rel-dZ}$ , equivalente, em princípio, à distribuição do  $V_t$ . A avaliação com base em UA possui a desvantagem da grande variabilidade dos valores de  $Z$  individuais. Por este motivo, comparações referentes ao grupo *Sham* não foram tão relevantes e prioridade foi concedida a variações relativas ao longo dos tempos experimentais dentro de cada grupo. A divisão pulmonar em quatro RDIs, dividindo o tórax, ventro-dorsalmente, em faixas horizontais proporcionais, permitiu a análise da distribuição corrente da ventilação em zonas não-dependentes (RDIs 1 e 2) e dependentes (RDIs 3 e 4) e, também, comparações com estudos utilizando tomografia computadorizada.

As alterações mais evidentes foram observadas nos grupos tratados, que apresentaram o mesmo comportamento ao longo do tempo, apenas com discretas diferenças entre si. Em  $dZt$  global, houve aumento significativo nestes dois grupos durante o período de tratamento sendo que, no grupo *Conv*, aumentos em T2 e T3 foram superiores ao T1. Este aumento decorreu, predominantemente, de aumentos em  $dZt$  das RDIs 1, 2 e 4, todos mais acentuados no grupo *Conv*. Pela avaliação de  $dZt\%$ , houve uma redistribuição em  $V_t$  que favoreceu as regiões não-dependentes, mas que também produziu aumento significativo na RDI 4. Este aumento em  $dZt$  é compatível com aumento do conteúdo de ar no pulmão e o fato de ser superior ao TB pode estar associado à ocorrência de hiperdistensão alveolar. O deslocamento ventral da

ventilação, em direção a zonas não-dependentes, pode ser associado à LPA, conforme indicado por diversos estudos com avaliação tanto por tomografia computadorizada quanto por EIT<sup>206, 207, 213, 220, 221</sup>. Em um estudo experimental com suínos neonatos submetidos a LPA por lavagem endotraqueal, avaliação por EIT demonstrou deslocamento da ventilação para regiões não-dependentes<sup>213</sup>. Este mesmo tipo de deslocamento foi constatado em estudos clínicos que utilizaram EIT na avaliação de pacientes com LPA<sup>207, 210</sup>. Destes, um estudo demonstrou um algoritmo especialmente desenvolvido para a detecção de hiperdistensão que, apesar de não ter apresentado alta correlação com mensurações obtidas por tomografia computadorizada, foi bastante eficiente em detectar sua ocorrência<sup>207</sup>.

Imagens correntes obtidas nos tempos experimentais corroboraram as observações supracitadas e também demonstraram, por vezes, maior deslocamento da ventilação para um ou outro lobo pulmonar, que pode ser associado à natureza heterogênea da LPA. Em alguns animais foi possível constatar um aumento no volume pulmonar global, compatível com comprometimento de todo o parênquima, sendo a hiperdistensão predominantemente projetada a zonas não-dependentes. Pela natureza individual da distribuição da corrente elétrica, comparações das imagens puderam ser realizadas ao longo do tempo em relação a um mesmo indivíduo, mas não entre indivíduos. Um parêntese em relação à avaliação das imagens pulmonares é o fato de que alterações ventilatórias ou na pressão abdominal podem deslocar a região originalmente avaliada cranial ou caudalmente<sup>220</sup> de modo que outra faixa de corte seja visualizada em uma avaliação posterior. Por este motivo o clínico deve levar em conta os demais dados referentes ao quadro do paciente e de variáveis derivadas da mecânica ventilatória global para inferir sobre esta ocorrência. No entanto, independentemente de um discreto deslocamento, o padrão de ventilação em relação a regiões dependentes ou não-dependentes permanece válido<sup>213, 220, 221</sup>.

A dZt-TB global dos grupos tratados apresentou queda gradual, significativa em T2 e T3, decorrente de quedas em RDIs 2 e 3, apesar de discreto aumento em RDI 1. Se normalmente o ar contido nos pulmões apresenta resistividade cerca de cinco vezes maior do que a de tecidos moles intratorácicos, o aumento de fluido no tórax, como o de origem edematosa ou hemorrágica, fornece âmbito de resistividade reduzida<sup>202</sup>. Sangue e edema fornecem íons livres para carrear a corrente elétrica injetada, produzindo queda na resistividade tecidual. Desrecrutamento pulmonar também poderia resultar na diminuição de dZt-TB. Ambos estes achados foram comprovados

pela análise histopatológica que, além de regiões de colapso alveolar, demonstrou espessamento das paredes alveolares com conteúdo inflamatório, edema, congestão e hemorragia. Estas alterações se traduziram em imagens mais claramente visualizadas ao se compararem as imagens correntes de dZt-TB às imagens correspondentes de dZt, nos tempos equivalentes. Assim, as alterações observadas por EIT sugeriram a ocorrência de alterações no parênquima pulmonar ao longo do tempo.

A avaliação de dEELI nestes grupos revelou primeiramente um aumento em TC seguido de uma acentuada queda até T3. Este aumento em TC foi da mesma magnitude em todos os grupos submetidos à hemorragia. Em um primeiro momento, poderia ser considerada a possibilidade de uma maior distensão pulmonar em resposta à PEEP inalterada ou mesmo ocorrência de auto-PEEP. No entanto, como mencionado, alterações na impedância podem não resultar somente de alterações na aeração mas, também, de alterações no conteúdo líquido<sup>197</sup>. Neste contexto, ao passo em que um aumento em conteúdo líquido rico em íons livres possa facilitar a condução da corrente elétrica, a falta dele pode aumentar a resistividade. É possível, portanto, que este aumento na linha basal tenha decorrido da redução do conteúdo sanguíneo nos vasos torácicos devido à hemorragia aguda, de modo que a resistividade do meio tenha aumentado<sup>197, 205</sup>. Adicionalmente, pode-se considerar a possibilidade de que, em um primeiro momento, o fluido do terceiro espaço tenha sido recrutado à circulação para compensar a intensa hipovolemia, de modo que ainda menos fluido intersticial estivesse disponível para facilitar a condução elétrica. Subsequentemente, quando os animais tratados receberam fluido, o conjunto de colapso alveolar e edema reduziram dEELI acentuadamente.

As alterações apresentadas pelos grupos *Conv* e *dPP* foram muito mais marcantes do que as apresentadas pelo grupo *Hemo+LPS*. Neste grupo dZt apresentou queda ao longo do tempo, sendo estatisticamente significantes nas RDIs 2 e 4. A dZt% demonstrou discreto deslocamento da ventilação em direção a zonas dependentes. Alterações em dZt-TB foram também atribuíveis ao edema, hemorragia, congestão, inflamação e colapso alveolar, visualizados na avaliação histopatológica. Alterações em dEELI foram semelhantes às observadas no grupo *Hemo*. Assim, para melhor compreensão dos fenômenos por trás das alterações neste grupo, podemos avaliar os grupos-controle *Sham*, *Hemo* e *LPS*.

Pela análise de alterações globais na rel-dZt e nas análises por RDI do grupo *Sham*, nenhuma alteração relevante foi detectada ao longo do tempo. Entretanto, pela

análise de dZt-TB, houve queda por diminuição em RDIs 2 e 3, que abrangem a maior porção pulmonar. A queda observada em dEELI foi relevante a partir de TC. Juntamente ao histórico conhecido e os demais resultados do experimento, é possível inferir que não houve alterações estruturais significativas no parênquima pulmonar, exceto por discreta atelectasia ao longo do tempo por PEEP insuficiente.

No grupo *Hemo*, houve queda em dZt global, com quedas estatisticamente significantes nas RDIs 1 e 4 em dZt, mas a falta de alterações em dZt% sugere estabilidade na distribuição do Vt. Queda global também foi observada em dZt-TB, atribuída a quedas tanto em zonas dependentes como não-dependentes. Já dEELI apresentou um aumento em TC que, como dito, ocorreu na mesma magnitude em todos os grupos submetidos a hemorragia. A queda em dEELI, subsequentemente ao TC, foi mais acentuada do que a observada no grupo *Sham* e, de acordo com achados do histopatológico, pode ser atribuída a atelectasia, edema, congestão e hemorragia.

No grupo *LPS*, dZt-TB global, em UA, não apresentou alterações ao longo do tempo, aparentando estabilidade. No entanto, ao contrário dos outros controles, este grupo apresentou aumento da dZt global, secundário a aumentos em zonas dependentes e não-dependentes. As alterações observadas nas RDIs foram compatíveis com alterações distribuição do Vt, sugerindo a ocorrência de distensão alveolar generalizada na faixa pulmonar avaliada. Esta redistribuição do Vt foi evidenciada nas imagens correntes de animais deste grupo, tanto nas de dZt quanto nas de dZt-TB. Desta maneira, é necessário considerar a possibilidade de que um aumento na impedância (*e.g.*, por uma hiperdistensão pulmonar) possa ser “neutralizado” por alterações no parênquima pulmonar que reduzam a impedância. De fato, a análise histopatológica demonstrou espessamento das paredes alveolares com conteúdo inflamatório e edema, congestão e hemorragia.

Regressando ao grupo *Hemo+LPS*, alterações histopatológicas observadas foram compatíveis com LPA, mas EIT não demonstrou hiperdistensão alveolar ou redistribuição do Vt relevantes, notados nos grupos *LPS*, *Conv* e *dPP*. Estes resultados estão de acordo com os demonstrados em relação à mecânica ventilatória global. Em comparação aos grupos tratados, dois pontos podem ser destacados: o primeiro é o de que os animais tratados receberam grandes volumes de cristalóides em condições de elevada permeabilidade vascular. O consequente aumento na água extravascular pulmonar contribuiu para a queda na complacência pulmonar e ao maior

comprometimento do parênquima, especialmente frente à VM por pressão positiva e volume fixo. O segundo fator a ser considerado é a produção de lesão por reperfusão.

A gravidade do choque promovido pela combinação de hemorragia com LPS foi refletida, em última análise, pelo maior comprometimento hemodinâmico que resultou em alta mortalidade e que será discutido posteriormente. A isquemia de tecidos pulmonares ou de tecidos remotos pode induzir um quadro de LPA<sup>178</sup>. No presente modelo, após a permanência dos animais por uma hora em estado de choque profundo, a ressuscitação disseminou uma miríade de produtos oxidantes citotóxicos endógenos, que exacerbaram o estímulo ao sistema inflamatório, já previamente hiperestimulado por LPS<sup>39, 178</sup>. Adicionalmente, a gravidade da lesão por reperfusão já foi reportada como sendo mais relacionada ao volume de tecido isquêmico do que à duração da isquemia<sup>178</sup> e, no presente experimento, a isquemia foi sistêmica. As células endoteliais são particularmente sensíveis a lesões por isquemia e reperfusão<sup>16</sup> e os pulmões possuem ampla quantidade deste tipo celular. Enquanto a lesão pulmonar por LPS afeta principalmente o endotélio capilar, a lesão promovida por isquemia e reperfusão tende a afetar também o epitélio capilar, podendo resultar em hemorragia<sup>178</sup>.

Houve queda estatística na PaO<sub>2</sub> nos grupos *LPS* e *Conv* em relação ao grupo *Sham* e, em relação aos respectivos TBs, nos grupos *LPS*, *Hemo*, *Hemo+LPS* e *Conv*. O grupo *dPP* também apresentou queda em relação ao seu TB, mas recuperou-se em T3. Apesar destas alterações na PaO<sub>2</sub>, a relação PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub> permaneceu acima de 300, sem apresentar variações significantes. A constatação de LPA em porcos sem o comprometimento desta relação já foi observada anteriormente em modelos de LPA por administração de ácido oléico ou LPS<sup>171, 222</sup>. Parte do questionamento acerca dos parâmetros para definição de LPA e SARA, estabelecidos por consenso<sup>223</sup>, está justamente na determinação desta relação. O suporte ventilatório para o estabelecimento desta relação não foi padronizado<sup>192</sup> e estudos clínicos e experimentais já demonstraram que a anormalidade fisiopatológica primária em estágios precoces desta síndrome é o edema pulmonar por aumento da permeabilidade, sendo a alteração na oxigenação um evento mais tardio<sup>222, 224</sup>. Em relação ao decúbito dos animais, poderia ser argumentado que a posição prona poderia favorecer a relação ventilação-perfusão, o que já foi comprovado em estudos experimentais em porcos hípidos bem como com distensão abdominal ou LPA<sup>225-227</sup>.

Em suma, todos os animais dos grupos *LPS*, *Hemo+LPS*, *Conv* e *dPP* desenvolveram quadros de LPA, embora em proporções diferentes, sendo que os



animais tratados sofreram maior grau de lesão. Primeiro, a administração de LPS estimulou a liberação de substâncias vasoconstritoras pulmonares. Além de produzir lesões diretas ao endotélio capilar, a endotoxina também ativou diferentes vias inflamatórias. A provável perda da deformabilidade de PMN pode ter produzido obstrução de capilares pulmonares. Lesões ao endotélio capilar e epitélio alveolar, aumento da permeabilidade vascular e de infiltrados inflamatórios resultaram. Nos grupos ressuscitados, houve reperfusão tecidual sistêmica intensa, cuja liberação de substâncias citotóxicas provocou dano adicional ao endotélio e epitélio capilar e exacerbou o estímulo inflamatório. Assim edema resultou do extravasamento que ocorreu não só devido ao aumento da permeabilidade vascular de origem multifatorial, mas, nos grupos que receberam cristalóides, também por se ter empregado um fluido de baixo peso molecular, administrado para corrigir um estado de intensa hipovolemia. Nestes grupos, a queda resultante na concentração de albumina promoveu menor pressão oncótica intravascular, que ocorreu concomitantemente a uma redução gradual de viscosidade sanguínea. Em conjunto, estes fatores promoveram intenso comprometimento do parênquima pulmonar que, reduzido em complacência, sofreu efeitos mais intensos de uma VM previamente inócua, que adicionou ao estímulo inflamatório. LPA foi comprovada pela deterioração na mecânica ventilatória, alterações histopatológicas características e pela alteração no padrão ventilatório regional, demonstrada por EIT, com deslocamento do  $V_t$  a regiões não-dependentes.

Hemodinamicamente, HP aguda, pré-capilar, foi constatada pelo aumento em  $PAPm \geq 25$  mmHg e permanência da POAP abaixo de 15 mmHg, sendo a origem deste aumento multifatorial e associada a pneumopatia e possível tromboembolismo<sup>228-230</sup>. A PAPm nos grupos tratados atingiu valores em torno de 35 mmHg sendo que POAP foi transitoriamente superior a 18 mmHg apenas em um animal do grupo *Conv*, em TC, e 18 mmHg em um animal do grupo *dPP*, em T1. Concomitantemente a este aumento em PAP houve aumento em RVP secundário a um aumento no tônus vasomotor de artérias pulmonares. A PAPm média acima de 35 mmHg, especialmente se junto a aumentos em RVP e GTP, é considerada “fora de proporção” e a  $GTP \geq 12$  mmHg reforça sua natureza reativa e a evidência de alterações intrínsecas na circulação pulmonar<sup>228, 229</sup>.

O aumento persistente em  $GTP > 15$  mmHg e/ou  $RVP > 2,5$  uW é associada a maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita em candidatos de transplante cardíaco<sup>229, 231</sup>. Por alguns consensos, elevação em  $RVP > 3$  uW também é

considerada no diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar. Elevação da RVP pode distinguir HP passiva (*i.e.*, PAPm elevada e RVP normal) da HP causada por doença vascular pulmonar (*i.e.*, PAPm e RVP elevadas)<sup>232</sup>. O GTP dos animais tratados aumentou a partir de TC, chegando a valores médios acima de 25 mmHg em T1. Em T3 o GTP reduziu mas, além de seus valores permanecerem acima dos do grupo *Sham* e de seus respectivos TBs, valores médios permaneceram acima dos 15 mmHg. IRVP também aumentou a valores superiores a 3 uW em TC, sendo estatisticamente superiores ao do grupo *Sham*. No grupo *Hemo+LPS* ele continuou a subir, mas nos grupos tratados ele voltou a reduzir. Embora em ambos os grupos tratados não tenha havido diferença estatística em relação ao grupo *Sham* de T1 ao T3, em IRVP foi transitoriamente superior à dos respectivos TBs e, em T3, IRVP média ainda se apresentou acima de 3 uW. Estes resultados podem ser, portanto, associados ao maior risco de desenvolvimento de *cor pulmonale* agudo e insuficiência cardíaca direita.

Deste modo, o presente modelo experimental combinou um estado de LPA, HP e, possivelmente, *cor pulmonale* agudo e disfunção ventricular direita, à hipovolemia. Recentes estudos têm indicado que, nestas condições, VPP pode não discriminar corretamente entre pacientes capazes ou não de responsividade à fluidoterapia<sup>31-33</sup>.

### 5.2.2 Alterações adicionais promovidas pelo modelo experimental

Modelos de choque hemorrágico com endotoxemia, embora pouco explorados até o momento, têm sua importância reconhecida, como será discutido<sup>233-235</sup>.

O presente experimento produziu hemorragia massiva<sup>2, 58</sup>, mas simulando uma situação na qual pôde ser controlada, de modo a permitir ressuscitação volêmica agressiva<sup>55</sup>. A escolha em se realizar a hemorragia controlada por volume teve por objetivo padronizar a quantidade de sangue removida bem como a taxa de remoção, que são fatores determinantes para o efeito hemodinâmico<sup>169, 236</sup>. Adicionalmente, a endotoxiose concomitante poderia produzir efeitos de início e intensidade variáveis sobre a PAM, o que tornaria a aplicação de um modelo controlado por pressão mais complexa e menos padronizada. O modelo de hemorragia por volume é considerado por alguns pesquisadores como sendo o de maior reprodutibilidade e o mais apropriado para a comparação de diferentes estratégias de ressuscitação volêmica, bem como para estudos envolvendo efeitos da isquemia sistêmica<sup>236</sup>. O elemento do trauma também é

considerado por alguns pesquisadores como necessário<sup>236, 237</sup> e foi em parte simulado pela intervenção cirúrgica durante o preparo do animal.

A resposta hemodinâmica do grupo *Hemo* ocorreu como previsto sendo que, já a partir de TC, houve intenso comprometimento hemodinâmico e queda em  $DO_2I$  suficiente para induzir aumento em  $O_2ER$  acima de 40%<sup>238</sup>. Estas alterações foram acompanhadas de elevação do nível médio de lactato e queda em EB que, embora variáveis, foram clinicamente relevantes e compatíveis com metabolismo anaeróbio. Houve ainda alteração na perfusão regional esplâncnica, como demonstrado pela tonometria jejunal. Não foram observadas alterações relevantes na  $VO_2I$  possivelmente devido à redução da atividade metabólica promovida pela anestesia e/ou pela má distribuição do fluxo sistêmico, que não foi corrigido por ressuscitação<sup>239, 240</sup>. Um fator importante a ser considerado é que o cálculo de  $VO_2$  pela equação de Fick não contempla o consumo pulmonar de oxigênio, que pode estar aumentado na LPA/SARA<sup>58</sup>. Apesar deste comprometimento sustentado, o choque foi, no geral, bem tolerado, sendo que apenas um animal veio a óbito antes do término do protocolo, previamente ao T1. O estímulo inflamatório produzido pela hemorragia foi menor do que o observado nos demais grupos, mas, em T3, já demonstrou aumento relevante em IL-6 e IL-8. O aumento precoce especificamente destas duas citocinas no soro, na ausência de aumentos em  $TNF\alpha$  ou  $IL-1\beta$ , está associado ao desenvolvimento da LPA/SARA pós-traumática<sup>241</sup>. IL-8 é um fator quimiotático potente, envolvido no desenvolvimento de LPA<sup>178</sup>. Efeitos anti-inflamatórios já foram atribuídos à IL-6 mas seu efeito pró-inflamatório local é incontestável<sup>235</sup>. Esta propensão à LPA foi reforçada pela avaliação histopatológica, que revelou edema pulmonar intersticial apesar da tendência inicial no choque hemorrágico à translocação do fluido a partir do terceiro espaço para a circulação<sup>58</sup>. Ao término da hemorragia, a PAM destes animais foi de  $37 \pm 5$  mmHg e, por mecanismos compensatórios e de autorressuscitação, aumentou para  $76 \pm 7$  mmHg em TC.

O protocolo de infusão de LPS foi proposto, em sua publicação original, como um modelo de endotoxicose associada a hipoperfusão e disfunção orgânica induzidas por seps<sup>163</sup>. LPS é um produto estável e de fácil emprego experimental<sup>178</sup> e seus efeitos sobre os pulmões já foram referendados. Entretanto, os resultados hemodinâmicos obtidos no presente estudo não foram da mesma magnitude do que os relatados no estudo original. Nesta publicação, quedas significativas foram observadas em IC, PAM,  $SvO_2$ ,  $DO_2$  e EB e, inclusive, um dos animais veio a óbito na segunda

hora do protocolo<sup>163</sup>. Já no presente estudo, o grupo *LPS* apresentou, num primeiro momento, aumento no IC, sendo a queda subsequente significativa apenas em relação a este aumento. A queda inicial na PAM, não significativa, acompanhou a queda transitória relativa no IRVS. Houve queda em IVS, que acompanhou um aumento gradual em VPP, mas o potencial propriamente dito da VPP em predizer responsividade à fluidoterapia não foi testado por meio de desafios volêmicos. Este grupo apresentou HP com aumento significativo no GTP e no IRVP acima de 3 uW, mas sem aumento da POAP acima de 15 mmHg. O aumento transitório no ITSVD foi apenas relativo ao TB e permaneceu abaixo de 10 g/m<sup>2</sup>/bat em todos os momentos. Pela TEE, não houve alteração na FE do VE e a queda no IADF foi proporcional à do IVS. Estas quedas relacionadas ao aumento no Ht são atribuíveis ao extravasamento capilar<sup>178</sup>. Nenhuma alteração compatível com *cor pulmonale* agudo ou insuficiência cardíaca foi observada.

O estado predominantemente hiperdinâmico promovido pela endotoxose foi refletido por discretos aumentos em DO<sub>2</sub>I e VO<sub>2</sub>I, sendo que O<sub>2</sub>ER não sofreu aumento significativo, assim como não houve alterações relevantes em lactato, BE, SvO<sub>2</sub> ou mesmo no pH arterial. Alterações na microcirculação regional esplâncnica, refletidas pela tonometria jejunal, foram proporcionais às observadas no grupo *Hemo*. Em acordo com o descrito na literatura, *LPS* induziu um estado hiperinflamatório, refletido pelo aumento proeminente e efêmero em TNF $\alpha$ , IL-8 e em IL-10, sustentado em IL-6 e tardio em IL-1 $\beta$ . TNF $\alpha$  tende a aumentar agudamente e a níveis mais elevados do que os registrados em humanos sépticos<sup>163, 172, 189, 242, 243</sup> e IL-1 $\beta$  tende a aumentar em seguida ao TNF $\alpha$ , tendo ação sinérgica a ele<sup>189, 243</sup>, mas também reduz em poucas horas<sup>244</sup>. Pelo momento mais tardio da apresentação de humanos sépticos em relação ao evento desencadeante da sepse, não se sabe até que nível TNF $\alpha$  pode aumentar nesta espécie, clinicamente<sup>245</sup>. Embora um paralelo exato não possa ser desenhado entre os momentos experimentais de ambos os estudos, níveis de TNF $\alpha$  e IL-6 mensurados no estudo original<sup>163</sup> parecem ter sido bastante semelhantes aos do presente estudo. Os aumentos séricos em IL-8 e IL-6 estão relacionados à indução de LPA, como exposto anteriormente<sup>178, 241</sup>.

Animais do estudo original<sup>163</sup> receberam *LPS* fabricada pelo mesmo laboratório, em doses discretamente inferiores às dos animais do presente experimento. No entanto, as alterações hemodinâmicas e ventilatórias observadas no presente estudo não foram tão pronunciadas quanto às do estudo original. Embora seja possível alguma

variação entre lotes de LPS, é mais provável que as diferenças hemodinâmicas tenham decorrido de diferenças entre protocolos anestésicos. A anestesia do estudo original utilizou xilazina, tiletamina-zolazepan, atropina, pentobarbital sódico, morfina e pancurônio<sup>163</sup>. Pentobarbital é um anestésico frequentemente utilizado no âmbito experimental, mas que pode induzir alterações profundas no sistema nervoso autônomo, alterando respostas neuroendócrinas compensatórias a lesões, hipovolemia e/ou ressuscitação<sup>59</sup>. Infelizmente o estudo citado<sup>163</sup> não dispôs de um grupo controle para avaliação dos efeitos de anestésicos e do preparo sobre os animais<sup>246</sup>, mas o grupo *Sham* do presente estudo evidenciou estabilidade hemodinâmica. Diferenças nas taxas de fluidoterapia de manutenção (30 vs. 5 mL/kg/h) refletem, em parte, as diferenças entre protocolos. Há deficiências na descrição da ventilação no estudo original de modo que uma comparação não tenha sido possível. O grupo *LPS* no presente estudo demonstrou o impacto do protocolo de infusão de LPS sobre os pulmões, que não foi propriamente abordado no estudo original, e permitiu a obtenção de dados de interesse nos tempos experimentais do presente projeto, que foram diferentes dos do estudo original. Esta reprodução foi fortuita em indicar também diferenças dos protocolos sobre a hemodinâmica.

O grupo *Hemo+LPS* constituiu o controle-positivo do experimento. O efeito de cada elemento lesivo chegou a ser somatório ou sinérgico mas, em relação a algumas variáveis, produziu-se um estado intermediário entre os dois. Neste grupo, alterações em PAPm, POAP, TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-10 decorreram da endotoxemia e em VPP, IRVS, ITSVD, ITSVE, IVS, IADF e, até certo ponto, em PVC, DO<sub>2</sub>I, O<sub>2</sub>ER, distribuição do tecido alveolar e número de neutrófilos por mm<sup>2</sup> totais, refletiram as alterações provocadas pela hemorragia. FC e GTP tenderam a apresentar alterações intermediárias entre as provocadas pela endotoxemia e a hemorragia, enquanto PAM, IC, IRVP, razão IRVP/IRVS, PrPa, PrCO<sub>2</sub>, pHi, pH arterial, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, EB, SvO<sub>2</sub>, lactato, IL-1 $\beta$  e IL-8 excederam a magnitude das alterações provocadas por cada lesão individualmente. A somatória das duas lesões produziu uma queda consistente na PAM em TC, em torno de 45 mmHg, que é uma meta utilizada em diversos modelos de hemorragia por pressão<sup>67, 247</sup>. A elevação exponencial em IL-8 corrobora a maior propensão à LPA e o aumento em IL-1 $\beta$  a níveis tão elevados é consistente com a alta mortalidade do grupo<sup>189, 243</sup>. O maior índice de óbitos foi também sinalizado pelo aumento precoce em déficit de base acima de 6 mmol/L<sup>248, 249</sup>. Esta mortalidade, confirmada pela análise de

sobrevida de Kaplan-Meier, comprovou a profundidade e intensidade do choque, que foi a proposta experimental desde o início.

Na definição de um modelo de choque hemorrágico com sepse, já foi proposto que há diferenças entre a indução da sepse junto ao choque hemorrágico ou após 24 horas da ressuscitação volêmica<sup>234, 250</sup>. O segundo tipo de modelo seria útil para definição de respostas fisiopatológicas e interações entre os dois eventos, mas não reflete um quadro de trauma múltiplo no qual pode haver contaminação concomitantemente ao evento hemorrágico<sup>234</sup>. O presente modelo é compatível com a simulação do trauma múltiplo com contaminação e, mais do que isso, combinou a hipovolemia induzida por choque hemorrágico aos efeitos da endotoxemia e a um quadro de HP, permitindo a comparação entre as duas estratégias de ressuscitação volêmica em condições fisiopatologicamente adversas. O fato de que nenhum dos animais tratados veio a óbito comprovou a necessidade e, até certo ponto, a eficácia do tratamento na fase aguda do choque e, desta forma, permitiu a comparação de uma abordagem terapêutica à outra<sup>234</sup>.

### ***5.3 Comparação entre as estratégias de reposição volêmica***

O manejo hemodinâmico de pacientes em choque se inicia com ressuscitação volêmica para restauração e manutenção do volume intravascular. Esta e demais intervenções terapêuticas têm por objetivo a restauração de perfusão tecidual efetiva, com equilíbrio entre  $DO_2$  e  $VO_2$ <sup>3, 7, 13, 27, 45, 86</sup>. Frequentemente, grandes quantidades de fluidos são necessárias para restauração hemodinâmica, particularmente quando há aumento na permeabilidade microvascular e redução do retorno venoso<sup>45, 59</sup>. Entretanto, a determinação da quantidade de fluidos a ser administrada permanece um grande desafio, pois apenas cerca de metade dos pacientes críticos são capazes de responder favoravelmente ao desafio volêmico com um aumento no DC e, no cenário clínico atual, é difícil determinar qual é este paciente ou mesmo quanto volume deve ser administrado em cada caso<sup>7, 11, 14, 85</sup>. Em excesso, fluidos podem produzir acúmulo intersticial em todo o organismo, prejudicando trocas gasosas e perfusão tecidual de diferentes leitos vasculares<sup>1, 10-13</sup>. É possível também o comprometimento circulatório por sobrecarga cardíaca e redução da complacência do miocárdio<sup>10, 140</sup>. Já a expansão

volêmica insuficiente pode produzir hipoperfusão oculta sendo que a não-restauração da perfusão da microcirculação pode resultar em falha multiorgânica<sup>12, 14</sup>.

Clinicamente, a decisão para administração de fluidos é frequentemente baseada em variáveis hemodinâmicas como PAM, mensuração das pressões cardíacas pelo CAP (*e.g.*, PVC e POAP) ou de dimensões diastólicas obtidas por ecocardiografia, mas tais variáveis *estáticas* não se demonstraram úteis em discernir, antecipadamente, entre pacientes capazes ou não de responsividade à fluidoterapia<sup>7, 13, 14, 140, 251</sup>. Neste contexto, a *responsividade à fluidoterapia* ou *fluido-responsividade* é definida como um aumento significativo em VS, DC ou IC, tipicamente em 10 ou 15%, em resposta a um desafio volêmico<sup>7, 10, 11</sup>. No presente experimento optou-se pelo limiar de aumento em IC  $\geq$  15% para esta determinação. Estratégias vêm sendo desenvolvidas para aperfeiçoar a ressuscitação de pacientes em choque a partir de consensos, estudos experimentais e clínicos. Entre estes é possível citar as propostas do ATLS<sup>15</sup>, o famoso estudo sobre EGD<sup>4</sup> e as diretrizes da SSC<sup>5, 89</sup>. Melhoras em desfechos promovidas por tais estratégias vêm sendo pesquisadas<sup>5, 17, 18</sup>. O protocolo de ressuscitação do grupo *Conv* foi desenvolvido com base nestas diretrizes.

Já o protocolo do grupo *dPP* foi baseado em estudos que indicam que, durante a VM por pressão positiva intermitente, alterações na pressão intratorácica produzem repercussões hemodinâmicas sobre a PP que podem ser utilizadas para prever responsividade à fluidoterapia<sup>10, 24, 25, 106-111</sup>. Durante a VM, determinados mecanismos atuam, ciclicamente, sobre o VSVE. Tais mecanismos são melhor compreendidos se o coração for conceitualmente dividido em dois órgãos, direito e esquerdo, separados pela circulação pulmonar, sendo que todas as estruturas intratorácicas sofrem influência do aumento cíclico na Ppl. A cada insuflação mecânica, o aumento da Ppl produz redução da pré-carga cardíaca direita e aumento em sua pós-carga, ao mesmo tempo em que promove aumento na pré-carga cardíaca esquerda e redução em sua pós-carga. Brevemente, o aumento da Ppl reduz a pré-carga cardíaca direita pela redução no retorno venoso. Já o aumento da pós-carga ocorre pelo aumento da Palv acima da Ppl que provoca o colapamento da vasculatura pulmonar<sup>94-97</sup>. Os capilares são particularmente sensíveis à compressão de acordo com seu estado de repleção e, ao mesmo tempo em que esta pressão sobre os capilares aumenta a pós-carga cardíaca direta, ela também aumenta a pré-carga cardíaca esquerda, por impulsionar o conteúdo dos capilares em direção ao átrio esquerdo<sup>30, 94</sup>. Por fim, o aumento na Ppl também atua sobre as câmaras cardíacas esquerdas, favorecendo o

fluxo em direção ao compartimento extratorácico, por reduzir a pressão sistólica intracardiaca esquerda e a pressão transmural da porção intratorácica da aorta<sup>28, 94</sup>. O aumento resultante na pressão arterial é mensurável sistemicamente<sup>30</sup>. Na fase expiratória, ocorre queda na Ppl e Palv e, portanto, redução do estresse sobre as estruturas torácicas. Há, portanto, redução do impedimento do fluxo tanto em direção ao coração direito como a partir dele. Ao mesmo tempo, a pré-carga cardíaca esquerda encontra-se reduzida, pois alguns batimentos cardíacos são necessários para compensar o esvaziamento capilar promovido durante a fase inspiratória, e não há favorecimento do esvaziamento cardíaco esquerdo pela Ppl. Em conjunto, estas alterações resultam na queda da pressão arterial sistêmica<sup>23, 28, 30, 31, 92, 94-97</sup>. Além das configurações da VM, as flutuações na pressão arterial dependem amplamente do estado volêmico do paciente e do tônus vascular.

Em estados de hipovolemia as estruturas vasculares intratorácicas são menos resistentes às alterações cíclicas de pressão promovidas pela VM e a repercussão hemodinâmica é maior do que em estados de normo ou hipervolemia<sup>98</sup>. Já em relação ao tônus vascular, a repercussão do aumento cíclico do VSVE sobre as artérias depende da complacência vascular, onde estados de maior complacência tendem a “acomodar” o fluxo, reduzindo a amplitude da oscilação sobre a pressão arterial sistêmica, e estados de menor complacência produzem maior oscilação na pressão arterial ao longo do ciclo ventilatório<sup>23, 138, 148</sup>. O valor de corte utilizado no presente estudo, de 13%, foi determinado com base no estudo de Michard e cols., realizado em pacientes em choque séptico, ventilados por volume, com Vt de 8 a 12 mL/kg, razão I:E, 1:2 a 1:3, e ZEEP (n=8) ou PEEP de  $7 \pm 4$  cmH<sub>2</sub>O (n=32)<sup>10</sup>. Outros estudos corroboraram valores próximos a 13% como valor de corte ideal para distinguir entre pacientes capazes ou não de responsividade à fluidoterapia<sup>11</sup>.

Tradicionalmente, fluidoterapia agressiva é indicada em casos de hipovolemia relativa ou absoluta<sup>45, 87</sup>. Por não haver uma prova contundente de inferioridade em relação a outros fluidos, cristalóides são ainda amplamente empregados para expansão volêmica, sendo o RL indicado sobre a solução de cloreto de sódio 0,9% para evitar acidose hiperclorêmica<sup>2, 6, 60-63</sup>. O debate sobre os diferentes tipos de fluido para ressuscitação está além do escopo desta discussão, mas diversas questões pertinentes aos seus efeitos hemodinâmicos e imunomodulatórios permanecem em debate<sup>16, 53, 58, 59, 64-69</sup>. Entre as demais diretrizes do ATLS, recomendações para reposição do volume incluem infusão inicial de 1 a 2 L de cristalóides ou 3x o volume de sangue perdido<sup>56</sup>.



<sup>70</sup>. Pelas diretrizes da SSC, cristalóides ou colóides podem ser utilizados para ressuscitação inicial, sendo que o protocolo preconiza um desafio volêmico 1000 mL de cristalóides ou 300 a 500 mL de colóides em 30 min, a serem repetidos enquanto houver melhora hemodinâmica<sup>5</sup>. Os *bolus* realizados no presente experimento foram baseados nestes conceitos, levando em conta o peso inferior dos animais e uma proposta pela qual a quantidade de sangramento seria desconhecida. Entretanto, especialmente frente ao aumento da permeabilidade capilar, fluidos de baixo peso molecular tendem ao maior extravasamento extravascular. De fato, intenso extravasamento capilar foi observado no presente experimento que, possivelmente, foi exacerbado pela hemodiluição.

Há também diversos questionamentos acerca do emprego de hemocomponentes<sup>56</sup>. Transfusão sanguínea ainda é considerada um complemento importante no tratamento do choque hemorrágico, apesar de não ser uma terapia sem riscos. Maiores índices de SIRS, infecção, sepse e de disfunções orgânicas já foram associadas à transfusão alogênica, assim como interações com o sistema imune produzindo imunossupressão ou imunestimulação<sup>74-77</sup>. Alguns destes efeitos podem ser exacerbados pelo armazenamento prolongado das bolsas. Apesar da intensa vigilância dos hemocentros, é possível ainda a transmissão de doenças infecciosas<sup>58, 77</sup>. Em contrapartida, anemia também já foi associada a resultados adversos<sup>73, 78</sup>. A discussão que permanece é, a partir de qual nível de Hb ou Ht há maior benefício da transfusão. Entre as diretrizes da ASA, há recomendações de que pacientes com concentrações de Hb 6 a 10 g/dL devam ser avaliados individualmente em relação ao risco de complicações por oxigenação inadequada<sup>79</sup>. Neste contexto é necessário considerar a concentração de proteínas plasmáticas e de fatores de coagulação, bem como exacerbção do estímulo inflamatório e indução de imunossupressão<sup>56</sup>.

No presente estudo optou-se pelo gatilho de Ht 15% para transfusão devido ao menor valor de Ht basal do porco, observado também noutros estudos<sup>252</sup>. Com base no Ht basal de  $29 \pm 1\%$  em porcos domésticos de 4 a 5 meses de idade, pesando entre 28 e 37 kg, um estudo especulou que o Ht de 15% em porcos equivaleria a cerca de 20% em humanos<sup>252</sup>. Neste estudo, hemodiluição aguda ao Ht 15% (Hb,  $4,3 \pm 0,2$  g/dL) com HES 6%, produziu aumento em DC, queda em  $DO_2$  e aumento na  $O_2ER$ , mas não redução no  $VO_2$  sistêmico ou do fígado e intestino<sup>252</sup>. Já foi, no entanto, argumentado que, se a origem primária do choque foi hemorragia, então a reposição deve incluir produtos à base de sangue<sup>12</sup>. Naturalmente não é esperado que a ressuscitação volêmica

de pacientes em estado tão agravado de choque, classificada pelo ATLS como classe IV, seja baseada inteiramente na infusão de cristalóides. Entretanto, o desenho do presente estudo visou o enfoque na fase inicial de ressuscitação volêmica obtida por meio de infusões de RL, um fluido ainda indicado e amplamente utilizado para este fim. O emprego de colóides para o estudo experimental de responsividade a fluidoterapia já foi questionado, por efeitos sobre a função cardíaca independentes do mecanismo de Frank-Starling<sup>12</sup>.

Frente ao modelo de choque proposto, nenhuma das duas estratégias de ressuscitação volêmica demonstrou clara superioridade sobre a outra. Não houve diferença estatística em relação aos volumes de RL para atingir as metas em cada grupo, nem tampouco no volume total empregado ou no DU. Ao final do protocolo, ambos os grupos tratados apresentaram melhora hemodinâmica significativa em relação ao choque promovido, com poucas diferenças em relação ao grupo *Sham* e raras diferenças entre si. Em ambos os grupos, recuperação em relação ao grupo *Sham* foi observada em IC, IRVP e SvO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>I, O<sub>2</sub>ER e PrPa, já após uma hora de tratamento. Após duas horas de tratamento nenhum dos dois grupos apresentou diferença em relação ao grupo *Sham* em VPP, PrCO<sub>2</sub> ou pHi. Ao final do protocolo, também já não apresentavam diferença estatística em relação ao grupo *Sham* em PAM, IADF e lactato. PAPm, GTP e a relação IRVP:IRVS permaneceram alterados em relação ao *Sham*, apesar de haver uma tendência à regularização que teria que ser comprovada por um tempo de observação adicional. Já alterações persistentes em FC, ITSVE, IVS e Ht não aparentaram tendência à regularização.

A persistência das alterações ao final do protocolo em relação a FC, ITSVE, IVS e Ht foram, provavelmente, diretamente relacionadas à hemodiluição. Mesmo assim, a recuperação de variáveis como DO<sub>2</sub>I, O<sub>2</sub>ER e lactato indicou que não houve prejuízo significativo à oxigenação dos animais ao longo do período de tratamento. Oscilações nos valores de DO<sub>2</sub>I, O<sub>2</sub>ER (acima de 40%), lactato e EB nos animais tratados demonstraram a restituição do débito de oxigênio, necessária mesmo nos animais anestesiados. Sinais de recuperação na circulação regional esplâncnica, avaliados pela tonometria jejunal, indicaram também recuperação ao nível da microcirculação, ao menos nesta região. Estas ocorrências, juntamente à aquisição de valores de SvO<sub>2</sub> dentro da normalidade, demonstraram satisfatória recuperação do metabolismo e atividade mitocondrial<sup>90, 238, 253, 254</sup>. O valor crítico de DO<sub>2</sub>I por hemodiluição não foi demonstrado neste experimento.

As duas estratégias de ressuscitação volêmica produziram resultados discretamente diferentes em algumas variáveis. Em relação ao grupo *Conv*, o grupo *dPP* apresentou melhora mais precoce em PAM, bem como uma tênue superioridade na recuperação de determinadas variáveis mensuradas por gasometria arterial. Neste grupo, pH,  $\text{HCO}_3^-$  e EB foram completamente restauradas, de modo que não apresentaram diferença estatística em relação ao grupo *Sham*, o que não ocorreu no grupo *Conv*. Mesmo assim, não houve diferença estatística entre os grupos tratados para tais variáveis sendo que no grupo *Conv*, ao final do protocolo, valores de  $\text{HCO}_3^-$  e EB puderam ser considerados como estando dentro da faixa de normalidade, e o pH apenas discretamente inferior ao considerado clinicamente normal, ainda demonstrando propensão à restauração. Apesar de permanecerem dentro de limites considerados clinicamente aceitáveis,  $\text{SaO}_2$  em ambos os grupos caiu em momentos diferentes. No grupo *Conv*, a queda em T3 permaneceu significativa em relação ao *Sham* e acompanhou a queda em  $\text{PaO}_2$ , embora a razão  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$  tenha permanecido inalterada estatisticamente. O grupo *Conv* apresentou superioridade ao *dPP* em ITSVD por não apresentar diferença estatística em relação ao grupo *Sham* em T3. Contudo, esta diferença pode ser considerada clinicamente insignificante.

Como aludido, a principal diferença entre os dois grupos foi em relação à PVC. Em resposta ao tratamento, a PVC média no grupo *Conv* tornou-se significativamente superior às dos grupos *Sham* e *dPP*, bem como ao seu próprio TB e T1. Já no grupo *dPP* a PVC permaneceu estável e sem diferença estatística em relação ao grupo *Sham* após sua restauração. Tal diferença nos valores médios de PVC nos grupos *Conv* e *dPP* é também considerada clinicamente significativa<sup>166</sup>. Em relação à predição de fluido-responsividade, PVC 12 mmHg demonstrou sensibilidade excessivamente baixa, enquanto PVC 9-10 mmHg foi associada a um menor índice de predição errônea. Desta maneira, há que se questionar, ao menos no modelo proposto, os valores recomendados como meta para PVC, mesmo durante a VM.

A meta para PVC no grupo *Conv* foi estabelecida com base nas diretrizes da SSC que, a partir do grau de evidência 1C, recomenda que se alcance PVC 12-15 mmHg em pacientes mecanicamente ventilados<sup>5</sup>. Em contraste a esta diretriz, um estudo em pacientes com LPA observou melhores resultados a partir de uma estratégia restritiva de ressuscitação volêmica, com metas mais baixas em relação a valores de PVC e POAP<sup>224</sup>. Outros estudos também já indicaram benefícios de um manejo restritivo de fluidos durante a ressuscitação volêmica de pacientes com LPA<sup>255</sup>. Em

relação ao primeiro estudo, foi contraposto que a estratégia de ressuscitação depende, além do quadro geral do paciente, da fase na qual ele se encontra, sendo estratégias liberais e restritivas necessárias ao mesmo paciente de acordo com o momento<sup>256</sup>. Nesta crítica foi também apontado que, ao se empregarem estratégias restritivas, múltiplas variáveis devem ser avaliadas concomitantemente para assegurar adequada ressuscitação<sup>256</sup>. Outros estudos também estabeleceram associações entre a estratégia utilizada para guiar a terapia e o equilíbrio cumulativo de fluido ao desfecho<sup>4, 11, 224, 257</sup>.

Para VPP, o valor de corte ideal para maximizar a função de predição de fluido-responsividade foi 15%, portanto superior ao valor de corte 13% empregado na estratégia do grupo *dPP*. Tal intervalo foi suficiente para acarretar diferenças significativas em relação ao desempenho preditivo da VPP. Já valores de corte ideais e os empregados nos protocolos em relação à PAM e SvO<sub>2</sub> foram bastante próximos. Em relação à escolha de um valor de corte para determinado biomarcador, deve ser ressaltado que uma série de fatores além da redução de classificações errôneas relacionadas ao evento pesquisado pode e deve ser considerado. A redução da classificação errônea por um valor de corte é importante mas, de acordo com a situação clínica, é necessário considerar o propósito do teste e os benefícios e as consequências de se favorecerem ou reduzirem a incidência de resultados falso-positivos e falso-negativos, entre outros fatores<sup>258</sup>.

Supondo que fosse considerada a necessidade de reposição volêmica do volume perdido com 3x o volume de cristalóides, seria necessária reposição média de 114 mL/kg de RL, e normovolemia teria sido alcançada em torno de T2. Entretanto, ainda que esta proporção seja considerada correta, o processo de choque e ressuscitação envolveu diversos eventos concomitantes, entre eles o recrutamento do fluido a partir do terceiro espaço e as perdas intravasculares ao longo do tempo, tanto pelo baixo peso molecular do cristalóide quanto pelo estado de extravasamento vascular exacerbado. As metas de ressuscitação em ambos os grupos tratados foram atingidas com volume inferior a este e, em relação ao volume total administrado, o grupo *dPP* foi o que mais se aproximou deste volume, que foi excedido no grupo *Conv*.

A diferença nos volumes totais de RL administrados aos grupos *Conv* e *dPP* ( $P=0,066$ ) poderia sugerir que pequenas alterações nos protocolos de ressuscitação poderiam produzir uma diferença significativa. Neste sentido, em relação ao grupo *dPP*, caso o valor de corte de VPP fosse aumentado de 13% para 15% este grupo teria recebido 15 desafios a menos, o que equivaleria à média de 29,4 mL/kg/animal, caso os

demais parâmetros permanecessem estáveis. Já no grupo *Conv*, pode ser questionado se a administração de 2 desafios de 500 mL para constatar a não-responsividade da PVC ao desafio volêmico não tenha sido excessiva. Esta parte do protocolo foi baseada na proposta do SSC que recomenda que a fluidoterapia deva objetivar PVC 12-15 mmHg, em pacientes mecanicamente ventilados, sendo os desafios com cristalóides realizados “enquanto houver melhora hemodinâmica”<sup>5</sup>. No contexto do presente protocolo, “melhora hemodinâmica” foi determinada como aumento detectável em PVC, aumento na PAM em pelo menos 10% e/ou aumento em SvO<sub>2</sub> em pelo menos 10%<sup>5, 12, 32, 33, 166</sup>. Frente ao peso médio do grupo de 28,6 kg, um desafio de 1000 mL de RL equivaleu a cerca de 35 mL/kg. Em princípio, caso um desafio de 500 mL (*i.e.*, aproximadamente 17,5 mL/kg) fosse considerado como sendo suficiente para averiguar a melhora hemodinâmica, seriam administrados 10 desafios a menos (*i.e.*, média, 19,4 mL/kg/animal). Caso se considerasse apenas a PVC como fonte de determinação, então teriam sido realizados 15 desafios a menos (*i.e.*, média, 29,1 mL/kg/animal), o que teria sido uma redução proporcional à promovida no grupo *dPP*. Estes valores foram baseados na suposição de que a diferença no volume de RL administrado não produziria alterações hemodinâmicas relevantes pelos padrões de cada grupo.

Todas as variáveis empregadas como metas de ressuscitação nos protocolos de tratamento foram univariadamente significantes na predição de fluido-responsividade. Comparativamente nas curvas ROC, áreas sob as curvas para PVC e VPP foram as mais altas, sendo notoriamente semelhantes inclusive em relação aos seus intervalos de confiança. Contudo, estes valores foram considerados limitados e clinicamente inadequados para serem utilizados, individualmente, como guias para decisão sobre administração de fluidos<sup>34, 258</sup>. Já o fato de que PVC e VPP foram selecionadas pela regressão logística múltipla como variáveis independentes para predição de fluido-responsividade fundamenta uma nova proposta a ser pesquisada, pela qual ambas sejam empregadas concomitantemente para auxiliar na decisão sobre a administração de volume.

Pelas razões de chances obtidas no presente estudo, valores reduzidos de VPP e elevados de PVC puderam ser associados a baixa probabilidade de responsividade a um desafio volêmico. Neste contexto, a maior razão apresentada pela PVC pode ter relação com as características inerentes a esta variável, que compreendem sua representação em números discretos dentro de uma faixa restrita, especialmente se comparada à VPP. Pelo presente modelo de regressão logística foi possível estimar a

probabilidade de não-responsividade ao desafio volêmico, nas condições experimentais descritas, com base na combinação das variáveis independentes PVC e VPP. Entretanto, embora estas variáveis tenham apresentado significância estatística no modelo de regressão, o teste de Hosmer-Lemeshow indicou que o modelo produzido não foi ideal. Pelas curvas logísticas do presente modelo, valores de VPP acima de 35% foram associados a probabilidade de fluido-responsividade acima de 75%, com baixa influência da PVC. Semelhantemente, valores relativamente baixos de PVC, em torno de 6 mmHg, também foram associados a alta probabilidade de responsividade, com baixa influência pela VPP. Entretanto, em situações menos pronunciadas, a probabilidade de fluido-responsividade foi melhor estimada pela avaliação de ambas as variáveis simultaneamente. Por este modelo, VPP 20% associada a uma PVC 8 mmHg teria cerca de 80% de probabilidade de responsividade, enquanto associação do mesmo valor de VPP a uma PVC 10 mmHg apresentaria apenas 55% de probabilidade.

### ***5.3.1 VPP e fluido-responsividade no modelo proposto***

Em relação ao presente estudo, o desempenho da VPP em distinguir corretamente entre pacientes capazes ou não de responsividade à fluidoterapia já foi reportadamente superior em outras publicações<sup>7, 11, 108</sup>. O próprio estudo que empregou este índice com a mesma finalidade originalmente em pacientes com sepse grave ou choque séptico, obteve área sob a curva ROC  $0,98 \pm 0,03$ , sendo 13% o melhor valor de corte para VPP, com sensibilidade de 0,94 e especificidade de 0,96<sup>10</sup>. Em contraste, valores mais próximos aos apresentados presentemente já foram reportados noutros estudos<sup>32, 34, 154, 237</sup>.

Ao se empregar VPP como índice para antecipar fluido-responsividade, todos os fatores que venham a influir sobre a interação cardiopulmonar precisam ser considerados, particularmente em relação aos gradientes de pressão intratorácicos e tóraco-abdominais. Nesta observação se incluem o quadro clínico do paciente e a própria configuração da VM.

Dada a relação dos índices dinâmicos com o tônus vascular, complacência vascular dos pacientes deve ser considerada, como previamente descrito. Complacência vascular reduzida pode resultar em grandes alterações na pressão arterial em resposta a pequenas alterações no VSVE<sup>98</sup>. Já em sistemas vasculares complacentes, grandes

alterações em VSVE podem resultar em pequenas alterações na pressão arterial<sup>23, 148</sup>. A complacência pode variar entre pacientes ou no mesmo paciente ao longo do tempo, de acordo com alterações fisiopatológicas ou uso de vasoativos<sup>138</sup>.

Uma pesquisa recentemente publicada buscou avaliar fluido-responsividade em crianças de 0 a 14 anos de idade, anestesiadas e mecanicamente ventiladas com Vt 10 mL/kg e PEEP 0 a 2 cmH<sub>2</sub>O, submetidas a um desafio volêmico de 20 mL/Kg de solução fisiológica, administrada em 15 min<sup>148</sup>. Responsividade foi determinada como aumento no integral velocidade-tempo aórtico  $\geq 15\%$ , mensurado por TTE. O estudo concluiu que variáveis dinâmicas derivadas da pressão arterial e de curvas pletismográficas não foram capazes de prever responsividade ao desafio volêmico nestes pacientes, sendo os resultados atribuídos à maior complacência vascular dos jovens. Em relação à faixa etária de 0 a 6 anos, área sob a curva ROC para VPP foi 0,71 (IC95%, 0,47 a 0,89) e, na faixa de 6 a 14 anos, 0,60 (IC95%, 0,29 a 0,86)<sup>148</sup>. Os porcos do presente projeto eram jovens de aproximadamente 16 semanas de vida, sendo possível que a área sob a curva da VPP esteja relacionada a uma maior complacência vascular, apesar de outros estudos nesta espécie não destacarem tal condição<sup>143, 144</sup>.

Mecanismos envolvidos no efeito de vasoativos sobre a VPP não foram inteiramente elucidados. Um experimento em cães induziu hemorragia de 35 mL/kg em 30 min e efetuou terapia com NE até que se atingisse o nível da PAM basal<sup>149</sup>. Não foi possível estabelecer se a redução na VPP em resposta à NE ocorreu secundariamente à transformação de volume não-estressado a estressado e/ou se envolveu alterações na complacência e elastância vascular<sup>127, 149</sup>. A NE foi utilizada em raras ocasiões no presente estudo, não sendo possível a avaliação de seu efeito.

Em relação à VM, o Vt é considerado o principal determinante das alterações na Ppl e pré-carga, responsáveis pela VPP associada à porção ascendente na curva de Frank-Starling<sup>9, 14, 23, 34, 154</sup>. Sua influência sobre a habilidade da VPP em prever fluido-responsividade já foi demonstrada, devendo ser suficiente para induzir variações no retorno venoso, circulação pulmonar e preenchimento ventricular esquerdo<sup>9, 140</sup>. Em um estudo com 60 pacientes críticos ventilados com diferentes Vts concluiu-se que Vt inferior a 8 mL/kg comprometeu a sensibilidade e especificidade da VPP em prever fluido-responsividade<sup>9</sup>. Neste estudo clínico, VPP 12% teve 0,88 de sensibilidade e 0,89 de especificidade quando Vt foi pelo menos 8 mL/kg. Quando ventilados com Vt inferior a este limite, sensibilidade caiu para 0,39 e especificidade para 0,65. Por outro

lado, quando o valor de corte de VPP foi ajustado para 8% no grupo ventilado com baixo  $V_t$ , sensibilidade subiu para 0,66 e especificidade para 0,65<sup>9</sup>. Assim, para cada  $V_t$  utilizado, o melhor valor de corte de VPP para discriminar entre pacientes capazes ou não de fluido-responsividade pode ser diferente; com sensibilidade e especificidade diferenciados<sup>9</sup>. A opção por  $V_t$  8 mL/kg foi baseada em resultados deste estudo.

Por este conceito, quando o  $V_t$  é reduzido para limitar a pressão de plateau nas vias aéreas e reduzir o risco de LPA induzida por VM ou associada a ela, é possível que se aumente a incidência de resultados FN relacionados à VPP<sup>9, 14, 23</sup>. Em um estudo clínico em pacientes com SARA, ventilação foi realizada com  $P_{pico}$   $34,2 \pm 4,9$  cmH<sub>2</sub>O, para obtenção de  $V_t$   $6,4 \pm 0,7$  mL/kg (5,3 a 8,3 mL/kg) e PEEP 2 cmH<sub>2</sub>O acima do ponto de inflexão mínimo, determinado pela manobra de pressão-volume. Estes pacientes foram submetidos ao desafio volêmico de 500 mL de HES, na taxa de 10 mL/kg/h, e resposta positiva foi definida como  $IC \geq 15\%$ <sup>154</sup>. Área sob a curva ROC para VPP foi 0,77, sendo que VPP 11,8% demonstrou sensibilidade 0,68 e especificidade 1,0 para predição de fluido-responsividade. Um aspecto importante em relação ao emprego de  $V_t$  baixo e PEEP alta é o fato de que cada uma destas manobras afeta a curva de Frank-Starling de maneiras opostas, de modo que seja possível que o valor basal da VPP ainda corresponda a fluido-responsividade<sup>106, 154</sup>. Assim, foi proposto que, em condições de baixa complacência pulmonar, mesmo um  $V_t$  baixo poderia induzir grandes variações na pressão transpulmonar<sup>154</sup>. Este estudo foi extensivamente criticado por suspeitas de má-interpretação dos resultados e por não fornecer dados como intervalos de confiança, deixando dúvidas sobre a real eficácia da VPP na situação descrita<sup>34, 155-157</sup>.

Outras publicações também debateram o real valor indicativo da VPP durante a LPA/SARA, frente a diferentes configurações na VM<sup>34, 137, 158, 159</sup>. Já foi proposto que LPA está associada à queda na Cstat, de modo que “amorteça” a transmissão de pressões de vias aéreas ao espaço pleural, gerando os resultados FN<sup>158</sup>. Esta hipótese já foi explorada em um experimento com porcos no qual LPA foi induzida por lavagem pulmonar e os animais foram submetidos a hemorragia de 40% a volemia estimada, enquanto ventilados por  $V_t$  10 mL/kg ou 6 mL/kg. Os autores concluíram que, enquanto em animais saudáveis VPP indicou estados de hipovolemia eficientemente, independentemente de  $V_t$ , em animais com LPA VPP demonstrou hipovolemia, claramente, apenas em animais ventilados com  $V_t$  10 mL/kg<sup>159</sup>. Resultados



semelhantes foram obtidos em outro estudo experimental<sup>144</sup>. Entretanto, a responsividade ao desafio volêmico não foi testada nestes experimentos.

Em um estudo clínico multicêntrico recente envolvendo pacientes com SARA, infusões de 500 mL de gelatina modificada foram realizadas em 30 min e responsividade foi determinada como aumento no DC  $\geq 10\%$  e  $15\%$ <sup>34</sup>. Pacientes foram ventilados com Vt  $6,9 \pm 0,95$  mL/kg, PEEP  $8,5 \pm 3,2$  cmH<sub>2</sub>O e FR  $24 \pm 6$  mrm. Apesar de tentar indexar valores de VPP, analisar diferentes valores de corte e identificar subgrupos com melhor desempenho, os autores concluíram que VPP não foi eficiente para predição de fluido-reponsividade. O melhor valor de corte obtido foi de 5%, com sensibilidade 0,76 (IC95%, 0,53-0,92) e especificidade 0,80 (IC95% 0,65-0,90). A área sob a curva ROC foi 0,75 (IC95%, 0,62-0,85). Com base neste e noutros estudos, argumentou-se que o determinante principal para alterações ventilatórias em Ppl é o Vt (e não pressão de vias aéreas) e que o Vt baixo e baixa razão FC:FR reduzem o desempenho da VPP em prever responsividade à fluidoterapia<sup>34</sup>. Por estes motivos, os autores defenderam que o Vt baixo utilizado na estratégia ventilatória protetora em pacientes com SARA não produz alterações suficientes na pressão intratorácica para tornar VPP confiável, apesar da redução em Cstat induzida pela SARA<sup>34</sup>. Uma crítica foi feita em relação a este estudo a respeito da Cstat dos pacientes ser relativamente alta ( $40,4 \pm 15,8$  mL/cmH<sub>2</sub>O) e a PEEP média utilizada abaixo do recomendado por diretrizes atuais, o que teria limitado a transmissão de alterações na pressão transpulmonar induzidas pela VM, comprometendo o desempenho da VPP<sup>36</sup>. A esta observação os autores do estudo original apontaram que, na SARA, a redução da complacência respiratória decorre principalmente da redução na complacência pulmonar, e não da parede torácica, de modo que a pressão não se transmita dos alvéolos ao espaço pleural.

No presente estudo não foi possível determinar se a queda na Cstat produziu uma condição aonde a mesma Vt 8 mL/kg gerasse maiores alterações ventilatórias sobre a pressão transpulmonar, produzindo maiores variações na VPP, ou se a queda na complacência pulmonar produzida pela LPA neutralizou a transmissão de pressões de vias aéreas ao espaço pleural, de modo a criar os resultados FN. Com base em VPP 15%, resultados FN foram observados em 17 dos 118 desafios volêmicos registrados, totalizando 14,4%. No geral, eles foram bem distribuídos entre os dois grupos e ao longo do período de tratamento, com uma incidência discretamente maior no terceiro desafio volêmico (~1/3 dos casos), imediatamente antes de T1. Neste tempo foi

documentada uma queda relativa em IRVS em ambos os grupos tratados, possivelmente em reposta à intensa ressuscitação com cristalóides<sup>240</sup>, que pode ter relação com a ocorrência. Esta mesma queda aliada ao aumento no IRVP resultou em aumento da razão IRVP:IRVS. O efeito resultante desta relação na VPP não foi estabelecida, mas será aventado posteriormente.

A possibilidade de um valor de VPP estar falsamente elevado, sem indicar fluido-reponsividade, já foi observada e discutida no passado<sup>10, 23, 28-33</sup>. Estes resultados FP já foram associados ao *cor pulmonale* agudo, que consiste em um aumento repentino na pós-carga do VD, frequentemente provocado por embolia pulmonar maciça ou SARA e agravado pela VM por pressão positiva<sup>153, 160</sup>. Um estudo recente em um centro de referência para tratamento de SARA demonstrou que, dos 103 pacientes incluídos, 95 apresentaram HP, sendo a PAPm geral  $35,4 \pm 8,8$  mmHg. Das 37 mortes durante o período do estudo, 11 (29,7%) foram por falência ventricular direita, o que constituiu a 2ª causa mais comum<sup>161</sup>.

Como explicado, variações na pressão arterial são amplamente dependentes da influência da VM sobre o coração direito. Alterações em VSVE, que normalmente refletem o efeito da VM sobre o sistema vascular torácico, podem também estar associadas um aumento agudo da pós-carga do coração direito, de modo que resultem em variação da pressão sistêmica não-associada à fluido-responsividade<sup>23, 31-33, 93</sup>. Este efeito decorre de uma condição na qual o volume ejetado pelo VD é incapaz de atravessar a circulação pulmonar de modo a corrigir VSVE<sup>30, 138</sup>.

Os corações direito e esquerdo possuem particularidades funcionais e anatômicas ao mesmo tempo em que existe uma interdependência ventricular. O VD possui paredes finas e complacentes de modo que é particularmente suscetível a alterações em sua pós-carga<sup>251, 259</sup>. Mesmo um VD hígido pode ser incapaz de transpor um aumento agudo na PAPm acima de 40-60 mmHg<sup>230, 259</sup>. Já um ventrículo insuficiente é mais sensível a alterações em pós-carga do que um ventrículo saudável<sup>23</sup>.

Ao início da HP, o aumento da PAP reflete retrogradamente sobre o sistema circulatório do coração direito. Inicialmente, este aumento pode ser tolerado, mas, se o aumento for excessivo, ele reflete sobre o VD e, eventualmente, sobre o átrio direito. É possível que uma elevação da PVC provoque recrutamento temporário da função cardíaca pelo mecanismo de Frank-Starling<sup>230</sup>. No entanto o VD logo alcança o seu limite físico e o deslocamento do septo interventricular interfere com a função do VE<sup>230, 259</sup>. Sequencialmente, estas alterações cardíacas podem resultar na queda total de

DC e colapso agudo sistêmico<sup>230</sup>. Normalmente, a sobrecarga sistólica é demonstrada pela discinesia septal e a diastólica é caracterizada pelo aumento do VD mas, para a adequada avaliação das câmaras, a hipovolemia precisa ser corrigida<sup>153,160</sup>.

*Cor pulmonale* agudo ou insuficiência cardíaca direita não são os únicos motivos para FP relacionado à VPP, havendo outra causa elementar conhecida por “efeito dUp”<sup>29, 138, 260</sup>. dUp é um componente originalmente descrito em outro índice dinâmico, a VPS, que, por meio da realização de uma pausa expiratória, define uma linha de base a partir da qual é possível mensurar o aumento inspiratório na pressão sistólica (dUp) e a redução expiratória na pressão sistólica (dDown)<sup>22</sup>. dUp deriva da quantidade de sangue impelida da circulação pulmonar ao VE. Para a mensuração da VPP não se utiliza pausa expiratória, mas elementos equivalentes ao dUp e dDown atuam sobre ela<sup>138</sup>. No entanto, a dUp derivada da VPS e “dPPUp” da VPP não são da mesma magnitude<sup>260</sup>. Um aumento agudo e proeminente em dUp ou “dPPUp” pode indicar ICC ou hipervolemia extrema<sup>138, 260</sup>. Na ICC também é possível que um desafio volêmico em um paciente hipovolêmico reduza “dPPDown” ao mesmo tempo e na mesma proporção em que aumente “dPPUp”, de modo que VPP não se altere significativamente<sup>138</sup>. Não obstante, a ocorrência de FP secundário ao “dPPUp” parece ser rara<sup>260</sup>.

Na literatura há relatos de ocorrências de resultados FP atribuídos a todas estas causas. Desde a primeira publicação em que VPP foi empregada para determinar fluido-responsividade, estes efeitos já foram identificados de modo que no próprio estudo de Michard e cols. pacientes com SARA grave ou com POAP  $\geq 18$  mmHg foram excluídos<sup>10, 138</sup>. Pouco tempo depois, outra pesquisa relatou a ocorrência de resultados FP em pacientes<sup>29</sup>. Neste estudo, pacientes com LPA e SARA, ventilados com Vt 6-10 mL/kg, PEEP 5-7 cmH<sub>2</sub>O e FR 15 mrm, receberam um desafio volêmico de 10 mL/kg de HES, em 30 min, sendo classificados como responsivos (n=20) ou não-responsivos (n=46), com base num aumento em IC  $> 11\%$ , mensurado por TEE. A VPP 12% teve sensibilidade 0,90 e especificidade 0,87 e classificou pacientes erroneamente em oito casos, sendo dois FN (3%) e seis FP (9%). Entre os FP, três apresentaram aumento exacerbado na PP durante a inspiração e os outros três apresentaram sinais compatíveis com *cor pulmonale*.

Outra pesquisa recentemente publicada buscou avaliar a incidência de resultados FP relacionados à VPP  $\geq 12\%$ , em pacientes internados por mais de 24 horas em uma UTI<sup>31</sup>. O desafio volêmico consistiu em um *bolus* de 500 mL de gelofusina

4%, realizado em 30 min, em pacientes com VPP  $\geq 12\%$ , conforme critério do clínico responsável. Por meio de TTE foram mensuradas responsividade à fluidoterapia, definida como aumento em VS  $> 15\%$ , e, com auxílio do Doppler, velocidade máxima do movimento anular tricúspide durante a sístole (Sta) para determinar a função do VD. Dos 35 pacientes, 23 foram responsivos e 12 não-responsivos (*i.e.*, FP). Entre estes, não houve diferença em Vt (responsivos,  $7,1 \pm 1,3$ ; não-responsivos,  $6,6 \pm 0,9$  mL/kg;  $P=0,35$ ), PEEP (ambos,  $5 \pm 2$  mmHg,  $P=0,52$ ), ou valor basal de VPP (responsivos,  $19 \pm 8\%$ ; não-responsivos,  $17 \pm 6\%$ ;  $P=0,60$ ). Contudo, o valor de VPP nos não-responsivos não se alterou significativamente enquanto nos responsivos a queda foi evidente, para valores de VPP  $11 \pm 6\%$ . A pressão de plateau também foi maior entre os não-responsivos, embora tenha havido grande sobreposição dos valores (responsivos,  $21 \pm 6$ ; não-responsivos,  $26 \pm 8$  mmHg;  $P=0,05$ ). Nenhum sinal de *cor pulmonale* foi observado, mas os dois pacientes com SARA foram não-responsivos. Os autores concluíram que um valor de Sta  $< 0,15$  m/s foi satisfatório em detectar pacientes FP com VPP  $\geq 12\%$  e que, portanto, a avaliação por ECO poderia ser útil previamente à realização do desafio volêmico. Diferenças entre este estudo e o presente projeto incluem o fato de que este foi um estudo clínico, que incluiu pacientes após 24 horas de admissão, portanto já em tratamento, sendo que nem todos apresentavam LPA/SARA. Ainda, não houve mensuração de PAP, responsividade foi definida por TTE, como aumento em 15% no VS e Vt foi, frequentemente, inferior a 8 mL/kg.

A hipótese de que VPP seria incapaz de antever responsividade a fluidoterapia em pacientes graves com aumento da PAP foi também pesquisada experimentalmente e clinicamente, por um mesmo grupo. O complexo protocolo experimental, aplicado a cinco porcos de estudo, consistiu no seguinte: após anestesia e preparo animal, foi realizado um desafio volêmico com 150 mL de HES 6%. Em seguida, eles foram submetidos à infusão de *E. coli* O111:B4 0,4  $\mu\text{g/kg/h}$  até que a PAPm alcançasse 2/3 da PAM e, subsequentemente, a dose seria ajustada para manter PAPm 30-35 mmHg. Na etapa seguinte, os animais receberam desafios volêmicos com HES 6%, na quantidade de 10% da volemia estimada, administrados por meio de seringa de 50 mL, até que dois desafios consecutivos não provocassem aumento em DC  $\geq 10\%$ , conforme mensurado pelo CAP. Animais foram então submetidos a hemorragia de até 20% da volemia estimada, em duas etapas de 10%, sendo a hemorragia interrompida caso PAS fosse  $< 45$  mmHg ou DC  $< 1,5$  L/min. Eles então receberam a transfusão do volume

retirado e, em seguida, desafios volêmicos de 10% a volemia estimada, até que não houvesse mais aumento em DC. Um grupo controle de sete animais foi submetido apenas ao sangramento, transfusão e ressuscitação volêmica. Animais foram ventilados com  $V_t$  10 mL/kg e PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O<sup>32</sup>. Apesar das inúmeras críticas feitas em relação ao método, à falta de informações para compreensão do estudo e a algumas deduções dos autores a partir dos resultados obtidos<sup>162</sup>, os autores concluíram que, enquanto VPP permaneceu um índice confiável em condições de hemorragia (área sob curva ROC, 0,79; IC95%, 0,66 a 0,92; melhor valor de corte para VPP, 9%), ele perdeu o seu valor nos animais submetidos a endotoxemia (área sob curva ROC, 0,64; IC95%, 0,51 a 0,78; melhor valor de corte para VPP, 12%). Além destas informações, um paralelo não pôde ser realizado com o presente estudo por diferenças fundamentais entre protocolos.

No estudo clínico deste grupo, 22 pacientes foram ventilados com  $V_t$  8 a 10 mL/kg e PEEP 5 a 10 cmH<sub>2</sub>O. Destes, sete apresentavam choque séptico e 15 eram provenientes de pós-operatório cardíaco, com histórico de cardiopatia ventricular direita ou PAP pré-operatória  $\geq$  40 mmHg, conforme estimado por ecocardiografia<sup>33</sup>. Expansão volêmica consistiu em 200 mL de HES 6%, realizada 10 min, de acordo com o critério do clínico responsável. Resposta positiva foi definida como aumento de VS  $>$  10%, mensurado por CAP. Ao critério clínico, 69 desafios volêmicos foram realizados, um a oito por paciente, sendo 44 em pacientes pós-cirúrgicos e 25 em pacientes em choque séptico. Os autores concluíram que VPP não foi consistentemente capaz de prever responsividade a fluidoterapia nestes pacientes, sendo a área sob a curva ROC na população geral 0,56 e o melhor valor de corte de VPP, 21%.

No presente estudo, ao se considerar o valor de corte de VPP 15%, 18 (15,3%) produziram resultados FP. Destes, oito (44,4%) ocorreram entre TC e T1 e nove (50,0%) nos três desafios subsequentes. Ao contrário do observado noutros estudos nos quais VPP permaneceu alta em casos FP<sup>31,33</sup>, o valor de VPP no presente estudo tendeu à queda em resposta ao desafio volêmico em 67% dos casos. Os fatores de interferência em relação a resultados FP foram pesquisados como um todo e ao longo dos desafios volêmicos, incluindo alterações na PAPm, POAP e GTP.

A HP pré-capilar e LPA foram claramente diagnosticadas, conforme previamente demonstrado, sendo o valor médio de PAPm produzido por este protocolo compatível com HP moderada<sup>161</sup>. Valores no intervalo de PAPm 40-59 mmHg foram registrados em oito animais do experimento, sendo que seis destes foram tratados.

Nenhum valor superior a este foi registrado. Este resultado foi muito desejável, posto que esteve em acordo com a maior proporção de pacientes com HP moderada e com os valores médios de PAPm obtidos no estudo clínico previamente citado, em pacientes com SARA<sup>161</sup>.

Todos os 18 resultados FP ocorreram na faixa de PAPm 27 a 40 mmHg. Assim, nenhum dos 16 desafios abaixo deste valor (*i.e.*, PAPm 20 a 26 mmHg) ou dos 16 desafios acima deste valor (*i.e.*, PAPm 41 a 59) foram associados a resultados FP. Contudo, nesta faixa de PAPm 27 a 40 mmHg, houve grande sobreposição de valores de PAPm entre resultados VP, VN, FP e FN.

Em relação aos tempos experimentais, PAPm foi mais elevada em T1 e T2 enquanto os valores de POAP permaneceram estáveis e com a média abaixo de 15 mmHg, nos grupos que receberam LPS. Sob tais condições, o GTP atingiu valores próximos a 15 mmHg em TC e superiores a este de T1 a T3, com tendência à queda no tempo final. Durante os desafios volêmicos, resultados FP ocorreram com GTP  $\geq$  14 mmHg, tanto para o valor de corte de VPP 13% quanto para 15%. Em T3 cerca de 40% dos animais tratados apresentou GTP  $\leq$  14 mmHg. Tais eventos ocorreram concomitantemente a um aumento em IRVP associado a HP por doença vascular pulmonar<sup>232</sup>, como previamente exposto, que, embora tenha reduzido nos grupos tratados, permaneceu com média acima de 3 uW. Portanto, o período no qual o maior número de resultados FP foi observado coincidiu com condições propícias para o desenvolvimento de *cor pulmonale* agudo e insuficiência cardíaca direita. Frente ao aumento do impedimento à ejeção ventricular direita, ITSVD aumentou durante os tratamentos, permanecendo seu valor médio próximo ao limite superior considerado normal.

Pelo TEE, nenhum sinal de *cor pulmonale* agudo foi observado nos tempos experimentais, mas não foi possível descartar esta ocorrência inteiramente. A finalidade do TEE foi avaliar o VE, especialmente para aquisição do IADF e FE<sup>153</sup>. Como a posição do coração do porco em relação à janela acústica desfavorece o exame do coração direito, este só pôde ser avaliado qualitativamente<sup>93, 153</sup> quando uma imagem adequada foi obtida, portanto não sistematicamente. Por fim, há que se considerar que, para adequada avaliação das câmaras, a hipovolemia precisa ser corrigida, de modo que somente as observações realizadas nos tempos finais foram inteiramente válidas<sup>153</sup>. Mesmo assim, em nenhum momento foi observado abaulamento ou discinesia septal, aumento ventricular direito ou redução da

contratilidade<sup>153, 160</sup>. Isso não é surpreendente já que o aumento na PAPm foi inferior a 60 mmHg e desafiou corações de animais previamente hígidos. O tempo experimental também foi relativamente curto. Em uma avaliação clínica, sinais compatíveis com *cor pulmonale* agudo, secundários a LPA/SARA, foram observados cerca de 48 horas após o início da assistência ventilatória<sup>153</sup>. Por fim, a razão PVC:POAP, considerada como um índice clássico do impacto da HP pré-capilar sobre o VD, permaneceu  $\leq 1$ , também depondo contra a ocorrência da insuficiência cardíaca<sup>261, 262</sup>.

Mesmo na ausência destes sinais não foi possível descartar a possibilidade de perdas momentâneas ou pontuais da capacidade do VD em transpor o aumento da pós-carga de modo a comprometer o desempenho da VPP em predizer fluido-responsividade. Ao final do estudo os animais apresentaram IADF repleto, com dimensões normais, sem sinais de abaulamento de câmaras ou discinesia e sem comprometimento da contratilidade. No entanto, resultados FP foram observados predominantemente antes de T2, quando muitos animais não haviam atingido suas metas de ressuscitação e que valores de PAPm e GTP se apresentavam significativamente elevados, juntamente a um IRVP superior a 3 uW. Frente a estes dados, foi possível associar a maior incidência de resultados FP ao aumento da pós-carga do VD, exacerbado pela VM e acompanhado pela hipovolemia, associada à predominância de zonas West 1 e 2 sobre 3. Como em T3 houve redução da intensidade da HP juntamente à recuperação do IADF, não foi possível averiguar qual foi o fator de maior interferência sobre a VPP.

Em relação à POAP mensurada durante a fase de reposição volêmica, dois animais apresentaram aumento transitório entre 18-20 mmHg, sendo três desafios realizados sob tais circunstâncias. No intervalo de POAP  $> 15$  e  $< 18$  mmHg, mais quatro desafios foram registrados. Nenhum destes produziu resultados FP. Estes resultados, aliados às avaliações ecocardiográficas nos tempos experimentais, não sugerem a ocorrência de FP relacionado ao efeito “*dPPUp*”, apesar de que esta variável teria que ser verdadeiramente mensurada para que tal ocorrência fosse completamente descartada. Ademais, nenhum destes animais apresentou PVC  $>$  POAP, corroborando os achados dos tempos experimentais em relação ao coração direito.

A possibilidade de uma hipertensão abdominal afetar os valores de VPP deve ser considerada. O aumento na pressão abdominal pode interferir nos gradientes de pressão que influem sobre o VSVE, por induzir compressão da veia cava inferior, causando impedimento do retorno venoso<sup>143</sup>. Uma grande tensão abdominal pode

também produzir queda na complacência da parede torácica, fazendo com que a Ppl seja mais afetada por um determinado  $V_t$ <sup>136</sup>. Em um experimento com porcos ventilados com  $V_t$  10 mL/kg e PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O, pneumoperitônio à pressão de 25 mmHg induziu aumento na VPP de  $12,8 \pm 3,5\%$  para  $22,0 \pm 8,2\%$  ( $P=0,003$ )<sup>143</sup>. Após desafio volêmico (1000 mL HES 6%, em 10 min), na ausência de pneumoperitônio, VPP reduziu para  $7,4 \pm 1,6\%$  e, sob pneumoperitônio, aumentou para  $15,7 \pm 4,5\%$ . Assim, o desafio volêmico reduziu VPP tanto na ausência ( $P<0,001$ ) como na presença ( $P=0,003$ ) de pneumoperitônio. Enquanto isso, o DC não se alterou significativamente ao aumento da pressão intra-abdominal, mas aumentou em resposta à fluidoterapia. Em relação à pressão abdominal normal, VPP  $\geq 11,5\%$  teve sensibilidade 0,87 e especificidade 0,83 em predizer aumento de VS  $\geq 15\%$ . Já sob pneumoperitônio, o valor de corte ideal de VPP subiu para 20,5%, sendo a área sob a curva ROC semelhante (médias 0,92 vs. 0,89, respectivamente). Esta potencial influência da hipertensão abdominal sobre o valor de corte da VPP já havia sido referida em um estudo anterior<sup>108</sup> e foi novamente confirmada em um estudo mais recente<sup>147</sup>. Infelizmente, a pressão intra-abdominal não foi mensurada em animais do presente estudo, mas poderia estar elevada em alguns animais, devido à ressuscitação com grandes volumes de cristalóides e ao aumento da permeabilidade vascular<sup>59, 80</sup>. Neste sentido, valores de VPP poderiam ser “deslocados” a valores superiores ao longo dos tempos de tratamento podendo indicar, falsamente, responsividade à fluidoterapia. O emprego de uma PEEP mais elevada também poderia ter este efeito, mas não foi considerado como uma possibilidade no presente estudo, pois, apesar da indução de LPA nos animais, a VM não foi ajustada para esta condição.

### 5.3.2 Considerações adicionais em relação à PVC e fluido-responsividade

O emprego da PVC para guiar a reposição volêmica em condições de HP, LPA e sepse também pode ser inadequado. Embora a PVC já tenha sido considerada o padrão para determinação de pressão e volume do VD, pressões intracardíacas sofrem interferência de outros fatores, entre os quais de anormalidades valvares e de alterações na complacência do miocárdio<sup>140, 251</sup>. Além disso, na ocorrência de *cor pulmonale* agudo, administração de fluidos pode produzir aumento do VD sem melhora no VSVE e, quando o limite pressórico/volumétrico do VD é alcançado, a pressão retrógrada



pode aumentar PVC<sup>230, 259</sup> produzindo falsa percepção de melhora hemodinâmica em resposta à fluidoterapia. De fato, aumento na PVC pode estar clinicamente relacionado a doença cardíaca direita ou a doenças envolvendo o pericárdio<sup>263</sup>.

#### 5.4 Limitações do estudo

Os resultados obtidos precisam ser interpretados no contexto de sua natureza experimental<sup>59</sup>. O modelo experimental e ensaios clínicos diferem não só em aspectos fisiológicos relacionados à espécie e idade dos animais estudados mas, também, na natureza e evolução do insulto promovido e, possivelmente, no tempo para instituição da terapia, duração ou abordagem de acordo com particularidades apresentadas por cada paciente<sup>177, 178, 264, 265</sup>. Por motivos éticos, anestesia é frequentemente necessária, sendo a escolha do protocolo de suma importância devido a possíveis efeitos hemodinâmicos e imunológicos dos fármacos empregados<sup>237, 266-269</sup>. Adicionalmente, a anestesia reduz o metabolismo, afetando diversos processos, como refletido nos parâmetros de oxigenação<sup>239, 240</sup>.

A anestesia multimodal do presente modelo teve o propósito de reduzir os efeitos adversos relacionados a altas doses de anestésicos individuais, enquanto mantendo a qualidade anestésica. Neste contexto, como já referido, o grupo *Sham* permitiu a avaliação dos efeitos da anestesia, VM e preparo do animal. Contudo, há que se considerar que, mesmo que sedação e VM sejam imprescindíveis para o emprego da VPP, a anestesia certamente interferiu na fase de indução do choque, por efeitos sobre o metabolismo que incluem inibição da estimulação adrenérgica. A morte precoce dos animais do grupo *Hemo+LPS*, ao mesmo tempo em que comprovou a intensidade do choque e a eficiência dos protocolos de ressuscitação, produziu um viés estatístico. A referência fornecida pelo grupo *Sham* foi valiosa para comparações com os grupos tratados.

Em retrospecto, um choque hemorrágico menos intenso, em torno de 30 a 40%, produziria uma condição mais estável e condizente com o objetivo do estudo. Um tempo de observação mais prolongado, em pelo menos duas horas, teria adicionado informações de interesse em relação às variáveis que apresentaram tendências à normalização. Entretanto, a opção por este tempo de protocolo teve por princípio o foco na fase de ressuscitação aguda com fluidos, previamente à administração de

sangue ou de agentes vasoativos. O tipo do choque hemorrágico induzido pelo modelo foi profundo mas facilmente controlável e este fator deve ser levado em consideração em relação ao emprego das estratégias terapêuticas agressivas.

Como já discutido, a pressão intra-abdominal não foi mensurada de modo que não foi possível descartar o desenvolvimento de hipertensão abdominal e seu impacto sobre a VPP<sup>59, 80, 143</sup>. Também relacionado à VPP e discutido previamente, o emprego de porcos jovens pode ter constituído um fator de confusão, pela possibilidade de terem maior complacência vascular<sup>23, 148</sup>.

Outras limitações inerentes à VPP precisam ser consideradas. Já foi apontada a necessidade de VM e sedação perfeita do paciente, mas, para que a VPP funcione como índice de responsividade à fludoterapia, a configuração da VM deve se encontrar dentro de limites específicos e previamente testados, inclusive em relação à condição do paciente. De fato, a alteração da Ppl em resposta à VM depende tanto do Vt empregado quanto da complacência dos pulmões e da parede torácica<sup>9, 98, 113, 136, 140</sup>. A PEEP também precisa ser limitada, uma vez que o aumento na Ppl contribui para o aumento da pós-carga ventricular direita e redução da pré-carga ventricular esquerda<sup>106, 153, 154</sup>. Alterações na complacência vascular induzidas por medicamentos podem alterar o valor de VPP<sup>149</sup>. Para sua correta mensuração é necessário acesso arterial invasivo, ausência de arritmias cardíacas e FC e FR dentro de intervalos viáveis<sup>23, 34, 98, 127, 135, 136, 153, 159</sup>. Em suma, todos os fatores que venham a influir sobre a interação cardiopulmonar precisam ser considerados, particularmente em relação aos gradientes de pressão intratorácicos e tóraco-abdominais<sup>9, 10, 32, 33, 106, 143</sup>.

Apesar destas limitações, modelos experimentais permanecem essenciais para o estudo de intervenções terapêuticas em sistemas biologicamente complexos, permitindo a monitoração de uma plethora de variáveis, simultaneamente<sup>178</sup>. Neste sentido, a possibilidade de se padronizar um modelo de choque com HP para testar VPP em condições limitantes para o seu emprego é de grande valia, mas resultados não devem ser prontamente extrapolados para prática clínica, pois nenhum modelo experimental é capaz de reproduzir a doença humana completamente<sup>178</sup>.

### 5.5 Considerações finais

A proposta principal em se utilizar VPP para guiar a fluidoterapia é a de se evitar a administração desnecessária e potencialmente prejudicial de fluidos ao paciente. No entanto, como todas as demais decisões terapêuticas em relação a qualquer paciente, cada caso deve ser avaliado cuidadosamente. VPP não é um índice fixo aplicável a qualquer paciente em qualquer situação fisiológica ou patológica<sup>140</sup>. Ao contrário, para que decisões terapêuticas sejam adequadamente realizadas com base neste índice, o clínico deve estar completamente familiarizado com todos os mecanismos que o fundamenta. Além das limitações para a aplicação do índice, as configurações específicas da VM devem ser verificadas, assim como o quadro do paciente, que deve ser avaliado em relação a possíveis fatores que venham a interferir com os gradientes de pressão, que fundamentam o próprio uso de VPP como índice. Deve haver também conhecimento em relação à tecnologia empregada para a mensuração da VPP, que também pode apresentar limitações ou fatores de confusão<sup>30, 35, 137</sup>. Uma vez dominados todos estes conceitos, espera-se que seja possível utilizar VPP para outros fins que não somente prever fluido-responsividade. Já foi sugerido que a VPP possa assistir no diagnóstico de doenças cardiopulmonares<sup>14, 35, 170</sup>, especialmente se combinado a outras técnicas diagnósticas<sup>11, 14, 31, 123, 140, 158, 270</sup>.

Acima de tudo, um tratamento não deve ser voltado à VPP ou a qualquer outro índice ou variável, mas sim ao paciente. Somente a avaliação e a evolução de todo o quadro clínico pode permitir a resposta para a pergunta de se fluido é ou não benéfico<sup>98, 140</sup>. Queda em pré-carga não é equivalente a fluido-responsividade<sup>8, 140</sup>. Fluido-responsividade não é sinônimo de tolerância à fluidoterapia<sup>98, 270</sup>. É necessário primeiro determinar se o paciente precisa de fluidos e a consequência de sua administração de acordo com uma estratégia, depois avaliar a probabilidade de responsividade à fluidoterapia e, então, avaliar o efeito resultante de sua administração, considerando se foi adequado e suficiente<sup>12</sup>.

Idealmente, a ressuscitação deve otimizar DO<sub>2</sub>, estabelecer seu equilíbrio com VO<sub>2</sub>, corrigir a microcirculação e utilizar metas metabólicas para certificar eficiente uso celular do oxigênio<sup>84, 87, 238, 271</sup>. Este processo é contínuo e nenhuma variável por si só pode assegurar a aquisição de todas estas metas, devendo cada uma ser aplicada no momento correto<sup>5, 17, 18, 87, 140, 253, 270</sup>. O presente estudo não propõe a substituição de

qualquer variável pela VPP, mas demonstra evidências de que VPP agrega informações valiosas e independentes das demais fornecidas por outros índices e variáveis.

Entre suas vantagens, VPP é um índice de fácil aquisição sendo que, atualmente, seu valor numérico e traçado podem ser automaticamente exibidos à beira-leito, em tempo real e adquiridos por meio de um acesso minimamente invasivo. Talvez a maior barreira ainda a ser transposta seja a necessidade de se desvendar todo o potencial que este índice tenha a oferecer. Para tanto, além de mais investimentos em pesquisas, a serem realizadas nas mais diversas situações, os clínicos devem ser integralmente e cuidadosamente instruídos sobre toda a tecnologia e teoria que embasam o seu emprego<sup>140</sup>.

Em suma, neste novo modelo experimental de choque hemorrágico agudo com endotoxemia e ressuscitação volêmica, verificou-se, além do quadro de hipovolemia, o desenvolvimento de HP pré-capilar moderada, LPA e alta mortalidade na ausência de tratamento. Neste cenário pré-clínico, sendo os porcos mecanicamente ventilados e sem alterações na configuração da VM, a estratégia de ressuscitação aguda com cristalóides guiada por VPP e PAM não produziu resultados inferiores à estratégia guiada por metas convencionalmente estabelecidas, com base em PVC, PAM e SvO<sub>2</sub>, no período estudado. Efetivamente, houve diferença entre as duas abordagens em relação à PVC, que no grupo *dPP* retornou ao nível basal precocemente no curso do tratamento e não apresentou diferença em relação ao grupo *Sham*, mas, no grupo *Conv*, foi significativamente superior não só em relação ao grupo *Sham* mas, também, ao grupo *dPP* e ao seu próprio TB ao final do tratamento. À semelhança de outros estudos, foi demonstrado como a estratégia de ressuscitação volêmica pode influir diretamente no desfecho e que pode haver vantagem em se objetivar uma PVC um pouco mais baixa durante a ressuscitação volêmica<sup>4, 11, 224, 255, 257</sup> embora, naturalmente, cada paciente deva ser avaliado individualmente e o tratamento delineado de acordo com o quadro potencialmente dinâmico que apresente<sup>256</sup>. No modelo proposto, todas as variáveis empregadas como metas de ressuscitação foram univariadamente significantes em relação à capacidade de predição de fluido-responsividade. Globalmente, os desempenhos individuais da PVC e da VPP foram superiores aos das demais variáveis para esta finalidade, embora tenham sido considerados clinicamente inadequados. Entretanto, a seleção por regressão logística da PVC e VPP como variáveis significantes e independentes para esta determinação fundamenta uma nova proposta a ser pesquisada, pela qual ambas as variáveis sejam empregadas

concomitantemente para auxiliar na decisão sobre a administração de volume. Neste modelo, o valor de corte ideal para VPP foi 15%, com sensibilidade 0,75 e especificidade 0,64. Em relação a este valor, resultados FN constituíram 14,4%, possivelmente devido à limitação da transmissão da pressão de vias aéreas ao espaço pleural, pela redução da complacência pulmonar induzida pela LPA<sup>34, 36, 158</sup>. Outras possibilidades incluem queda em IRVS pela ressuscitação com cristalóides ou uma elevada complacência vascular relacionada à idade jovem dos porcos<sup>23, 148, 240</sup>. Resultados FP eram esperados e ocorreram em 15,3% dos desafios volêmicos, sob condições envolvendo PAPm  $\geq 27$  mmHg, GTP  $\geq 14$  mmHg e IRVP  $> 3$  uW. Empiricamente, a recuperação hemodinâmica foi satisfatória em ambos os grupos tratados, conforme evidenciado por variáveis de perfusão tecidual global e de perfusão regional esplâncnica. No entanto, a estratégia requer complementação em situações clínicas, especialmente nas fases que se seguem à ressuscitação fluídica inicial, visando, inclusive, amenizar o impacto sobre os pulmões. Para tanto ajustes na VM podem se tornar necessários, de modo que novos estudos envolvendo VPP em circunstâncias semelhantes sejam indicados ou que o próprio emprego da VPP seja limitado. Com base nos resultados obtidos, VPP é proposta como uma variável adicional para auxiliar na decisão sobre a administração de fluidos durante a fase aguda de ressuscitação volêmica, constituindo parte do painel de avaliações do paciente, devendo o clínico estar ciente tanto do valor deste índice, quanto de suas limitações.

## 6. CONCLUSÕES

O presente modelo experimental de choque hemorrágico agudo com endotoxemia produziu intenso comprometimento hemodinâmico, hipertensão pulmonar, lesão pulmonar aguda e, na ausência de tratamento, alta mortalidade.

A ressuscitação aguda com cristalóides guiada por VPP e PAM não produziu resultados inferiores à estratégia guiada por metas de ressuscitação convencionalmente estabelecidas, com base em PVC, PAM e SvO<sub>2</sub>, no período estudado. A principal diferença em desfecho entre estratégias de ressuscitação foi a indução de uma PVC significativamente maior no segundo grupo, ao final do protocolo.

Em relação à predição de fluido-responsividade, PVC e VPP se demonstraram superiores às demais variáveis empregadas como metas de ressuscitação, mas seus desempenhos individuais foram considerados insatisfatórios para esta finalidade nas condições do presente estudo.

PVC e VPP revelaram-se variáveis preditoras independentes de não-responsividade ao desafio volêmico, o que fundamenta uma nova proposta a ser pesquisada pela qual ambas sejam utilizadas concomitantemente para auxiliar na decisão sobre a administração de volume.

A VPP é proposta como variável adicional para auxiliar no monitoramento do paciente, sendo o conhecimento de suas limitações indispensável.

**ANEXOS**

## 7. ANEXOS

**Anexo A** – Valores individuais das principais variáveis estudadas, nos diferentes grupos, nos tempos experimentais, LIM/08, FMUSP, 2008-2010

**Complacência estática**

ANIMAL	TB	TC	T1	T2	T3
<i>Sham 1</i>	24,0	22,0	21,0	20,0	20,0
<i>Sham 2</i>	24,1	25,5	24,0	24,7	24,4
<i>Sham 3</i>	23,8	22,0	20,9	21,0	20,7
<i>Sham 4</i>	20,0	18,2	19,0	18,2	18,1
<i>Sham 5</i>	23,2	21,5	20,9	20,9	21,6
<i>Sham 6</i>	28,0	28,8	25,7	25,0	24,9
<i>Sham 7</i>	26,7	23,5	22,5	21,8	22,6
<i>Sham 8</i>	29,0	24,0	23,0	23,2	23,3
<i>LPS 1</i>	26,3	22,8	19,1	18,8	19,8
<i>LPS 2</i>	23,2	19,1	18,3	17,6	17,4
<i>LPS 3</i>	23,3	20,4	15,5	14,4	13,9
<i>LPS 4</i>	27,4	22,3	22,0	20,9	21,4
<i>LPS 5</i>	19,3	16,0	11,6	11,4	10,9
<i>LPS 6</i>	21,4	15,7	13,4	12,3	11,7
<i>LPS 7</i>	26,7	21,3	16,4	15,0	11,9
<i>LPS 8</i>	23,6	21,1	17,0	16,5	16,6
<i>Hemo 1</i>	21,7	20,1	19,2	17,9	18,7
<i>Hemo 2</i>	22,9	19,0	18,7	17,9	18,2
<i>Hemo 3</i>	28,0	23,9	21,8	22,4	22,1
<i>Hemo 4</i>	24,7	19,5	19,2	19,9	20,3
<i>Hemo 5</i>	22,0	18,7	20,0	19,4	20,5
<i>Hemo 6</i>	26,5	21,0	21,0	21,0	21,0
<i>Hemo 7</i>	23,4	19,6	19,3	19,4	20,0
<i>Hemo 8</i>	36,0	30,8	29,7	28,4	26,2
<i>Hemo+LPS 1</i>	25,0	20,5	19,9	16,3	15,8
<i>Hemo+LPS 2</i>	26,7	19,9	18,2	18,1	18,1
<i>Hemo+LPS 3</i>	26,1	20,5	20,2	19,1	20,4
<i>Hemo+LPS 4</i>	22,9	18,6	18,3	17,6	17,6
<i>Hemo+LPS 5</i>	21,9	17,0	16,8	15,8	16,3
<i>Hemo+LPS 6</i>	25,3	17,8	17,8	17,8	17,8
<i>Hemo+LPS 7</i>	25,3	21,7	20,0	17,8	18,3
<i>Hemo+LPS 8</i>	25,1	18,4	18,4	18,4	18,4
<i>Hemo+LPS 9</i>	22,3	17,1	16,7	16,5	16,5
<i>Conv 1</i>	25,1	18,6	19,1	16,5	13,9
<i>Conv 2</i>	23,3	18,2	18,2	18,6	14,3
<i>Conv 3</i>	22,8	18,8	15,4	16,2	19,7
<i>Conv 4</i>	22,6	16,5	17,2	15,3	11,1
<i>Conv 5</i>	21,2	17,1	16,1	13,2	12,5
<i>Conv 6</i>	25,4	20,7	19,2	15,6	17,9
<i>Conv 7</i>	27,7	20,2	20,3	18,5	15,8
<i>Conv 8</i>	21,3	15,6	14,4	12,9	11,9
<i>Conv 9</i>	38,7	25,9	27,1	26,1	23,0
<i>dPP 1</i>	21,5	17,5	18,8	14,8	14,2
<i>dPP 2</i>	31,2	24,9	24,0	20,0	21,5
<i>dPP 3</i>	26,4	20,4	20,4	17,5	17,9
<i>dPP 4</i>	22,1	18,4	17,8	15,6	14,7
<i>dPP 5</i>	25,4	19,1	20,0	16,1	15,9
<i>dPP 6</i>	23,6	19,2	20,0	17,0	18,0
<i>dPP 7</i>	27,7	22,6	23,8	23,2	22,0
<i>dPP 8</i>	24,0	20,3	18,9	17,4	15,8
<i>dPP 9</i>	24,0	19,4	19,7	18,2	17,5

**Pressão arterial pulmonar média**

ANIMAL	TB	TC	T1	T2	T3
<i>Sham 1</i>	20	21	22	23	23
<i>Sham 2</i>	19	19	18	18	18
<i>Sham 3</i>	18	19	19	20	21
<i>Sham 4</i>	16	17	19	16	15
<i>Sham 5</i>	19	21	22	21	23
<i>Sham 6</i>	18	20	20	20	20
<i>Sham 7</i>	20	21	22	23	22
<i>Sham 8</i>	22	23	22	23	23
<i>LPS 1</i>	19	23	37	39	37
<i>LPS 2</i>	19	23	29	34	29
<i>LPS 3</i>	18	25	41	45	40
<i>LPS 4</i>	19	22	24	28	24
<i>LPS 5</i>	18	28	37	32	29
<i>LPS 6</i>	18	26	41	40	37
<i>LPS 7</i>	21	30	38	44	38
<i>LPS 8</i>	19	22	27	30	27
<i>Hemo 1</i>	16	14	16	17	17
<i>Hemo 2</i>	20	22	23	24	22
<i>Hemo 3</i>	15	14	14	14	15
<i>Hemo 4</i>	18	21	25	25	25
<i>Hemo 5</i>	17	17	16	17	18
<i>Hemo 6</i>	19	20	20	20	20
<i>Hemo 7</i>	21	23	25	25	22
<i>Hemo 8</i>	19	21	20	24	24
<i>Hemo+LPS 1</i>	20	30	41	32	25
<i>Hemo+LPS 2</i>	17	25	34	37	30
<i>Hemo+LPS 3</i>	16	26	28	27	18
<i>Hemo+LPS 4</i>	18	21	35	35	35
<i>Hemo+LPS 5</i>	19	26	34	30	23
<i>Hemo+LPS 6</i>	19	32	32	32	32
<i>Hemo+LPS 7</i>	20	24	32	40	27
<i>Hemo+LPS 8</i>	19	24	24	24	24
<i>Hemo+LPS 9</i>	21	23	34	35	35
<i>Conv 1</i>	18	24	33	30	26
<i>Conv 2</i>	19	22	34	30	26
<i>Conv 3</i>	22	37	45	38	42
<i>Conv 4</i>	19	31	52	50	49
<i>Conv 5</i>	19	25	30	36	29
<i>Conv 6</i>	22	28	40	35	33
<i>Conv 7</i>	21	23	34	31	25
<i>Conv 8</i>	20	27	41	33	31
<i>Conv 9</i>	21	29	32	36	28
<i>dPP 1</i>	20	29	40	42	31
<i>dPP 2</i>	20	20	38	29	23
<i>dPP 3</i>	17	35	38	34	29
<i>dPP 4</i>	17	25	31	30	24
<i>dPP 5</i>	23	33	42	37	32
<i>dPP 6</i>	19	24	29	36	29
<i>dPP 7</i>	21	24	29	31	25
<i>dPP 8</i>	22	26	35	43	35
<i>dPP 9</i>	19	21	38	31	29



**Pressão venosa central**

ANIMAL	TB	TC	T1	T2	T3
<i>Sham 1</i>	10	10	10	10	10
<i>Sham 2</i>	9	10	10	10	10
<i>Sham 3</i>	8	8	8	8	9
<i>Sham 4</i>	7	7	7	7	6
<i>Sham 5</i>	7	7	8	7	7
<i>Sham 6</i>	11	10	10	10	11
<i>Sham 7</i>	11	11	11	11	11
<i>Sham 8</i>	13	12	12	13	12
<i>LPS 1</i>	8	8	8	8	8
<i>LPS 2</i>	9	8	8	9	8
<i>LPS 3</i>	8	8	9	9	9
<i>LPS 4</i>	9	10	10	10	9
<i>LPS 5</i>	10	9	8	8	8
<i>LPS 6</i>	10	10	9	10	10
<i>LPS 7</i>	12	11	10	11	10
<i>LPS 8</i>	11	9	8	8	8
<i>Hemo 1</i>	8	5	5	5	5
<i>Hemo 2</i>	8	0	12	11	9
<i>Hemo 3</i>	8	6	6	6	6
<i>Hemo 4</i>	9	7	8	5	5
<i>Hemo 5</i>	8	4	4	4	5
<i>Hemo 6</i>	8	7	7	7	7
<i>Hemo 7</i>	11	9	9	9	10
<i>Hemo 8</i>	12	12	12	11	11
<i>Hemo+LPS 1</i>	9	7	6	5	6
<i>Hemo+LPS 2</i>	10	7	6	7	8
<i>Hemo+LPS 3</i>	10	5	4	5	6
<i>Hemo+LPS 4</i>	8	7	5	6	6
<i>Hemo+LPS 5</i>	10	5	4	4	5
<i>Hemo+LPS 6</i>	8	6	6	6	6
<i>Hemo+LPS 7</i>	10	7	7	6	6
<i>Hemo+LPS 8</i>	11	10	10	10	10
<i>Hemo+LPS 9</i>	11	7	7	6	7
<i>Conv 1</i>	11	7	11	11	11
<i>Conv 2</i>	10	7	11	11	12
<i>Conv 3</i>	10	9	15	13	13
<i>Conv 4</i>	9	5	8	12	12
<i>Conv 5</i>	10	7	8	11	12
<i>Conv 6</i>	12	8	10	12	12
<i>Conv 7</i>	12	8	10	11	12
<i>Conv 8</i>	10	8	11	11	12
<i>Conv 9</i>	10	9	10	12	12
<i>dPP 1</i>	10	6	10	12	12
<i>dPP 2</i>	11	8	9	9	9
<i>dPP 3</i>	8	5	8	7	7
<i>dPP 4</i>	8	5	7	8	8
<i>dPP 5</i>	8	5	7	9	9
<i>dPP 6</i>	8	5	8	9	9
<i>dPP 7</i>	9	9	11	12	10
<i>dPP 8</i>	11	8	10	11	11
<i>dPP 9</i>	10	7	10	8	10

**Pressão arterial média**

ANIMAL	TB	TC	T1	T2	T3
<i>Sham 1</i>	78	78	88	85	88
<i>Sham 2</i>	88	86	83	73	72
<i>Sham 3</i>	77	77	86	78	81
<i>Sham 4</i>	89	89	75	70	66
<i>Sham 5</i>	92	103	105	103	101
<i>Sham 6</i>	69	71	70	67	75
<i>Sham 7</i>	74	78	80	83	82
<i>Sham 8</i>	74	75	71	75	76
<i>LPS 1</i>	82	68	79	83	88
<i>LPS 2</i>	85	74	74	85	87
<i>LPS 3</i>	70	64	75	81	83
<i>LPS 4</i>	64	63	67	72	69
<i>LPS 5</i>	69	61	69	70	75
<i>LPS 6</i>	67	69	70	77	77
<i>LPS 7</i>	97	73	82	86	93
<i>LPS 8</i>	73	69	70	76	69
<i>Hemo 1</i>	84	68	63	69	53
<i>Hemo 2</i>	73	90	93	86	84
<i>Hemo 3</i>	68	57	58	58	53
<i>Hemo 4</i>	74	72	76	65	61
<i>Hemo 5</i>	88	83	83	74	74
<i>Hemo 6</i>	73	38	38	38	38
<i>Hemo 7</i>	78	72	75	75	46
<i>Hemo 8</i>	69	62	58	48	32
<i>Hemo+LPS 1</i>	71	50	57	53	52
<i>Hemo+LPS 2</i>	76	44	44	42	24
<i>Hemo+LPS 3</i>	70	61	60	47	32
<i>Hemo+LPS 4</i>	80	56	50	45	45
<i>Hemo+LPS 5</i>	74	64	55	59	40
<i>Hemo+LPS 6</i>	85	28	28	28	28
<i>Hemo+LPS 7</i>	88	39	38	36	34
<i>Hemo+LPS 8</i>	69	23	23	23	23
<i>Hemo+LPS 9</i>	71	40	45	38	38
<i>Conv 1</i>	83	42	53	67	69
<i>Conv 2</i>	84	62	78	82	76
<i>Conv 3</i>	108	40	47	43	63
<i>Conv 4</i>	85	35	57	56	73
<i>Conv 5</i>	78	49	66	89	83
<i>Conv 6</i>	77	65	77	76	83
<i>Conv 7</i>	92	64	77	8	79
<i>Conv 8</i>	69	44	75	70	81
<i>Conv 9</i>	79	35	52	65	72
<i>dPP 1</i>	77	41	54	64	66
<i>dPP 2</i>	75	60	68	75	70
<i>dPP 3</i>	75	37	52	67	67
<i>dPP 4</i>	70	32	50	62	68
<i>dPP 5</i>	87	35	52	57	72
<i>dPP 6</i>	73	36	64	86	79
<i>dPP 7</i>	82	41	55	69	75
<i>dPP 8</i>	68	46	65	72	79
<i>dPP 9</i>	74	63	83	84	87

## Saturação venosa mista de oxigênio

ANIMAL	TB	TC	T1	T2	T3
<i>Sham 1</i>	79,2	80,3	82,6	80,0	81,4
<i>Sham 2</i>	85,8	85,0	83,9	83,4	84,2
<i>Sham 3</i>	84,2	85,8	87,3	84,1	85,4
<i>Sham 4</i>	83,6	84,1	81,6	80,2	85,5
<i>Sham 5</i>	76,7	81,7	86,6	84,7	80,3
<i>Sham 6</i>	70,7	79,7	77,8	77,6	75,0
<i>Sham 7</i>	75,4	74,1	75,8	74,7	77,5
<i>Sham 8</i>	78,3	79,7	77,6	77,1	79,0
<i>LPS 1</i>	78,3	82,6	81,0	82,6	83,5
<i>LPS 2</i>	84,2	86,3	84,1	81,8	83,6
<i>LPS 3</i>	86,6	89,0	87,4	85,5	83,0
<i>LPS 4</i>	74,4	82,7	81,0	77,4	74,4
<i>LPS 5</i>	68,0	76,2	65,5	68,4	64,8
<i>LPS 6</i>	81,4	86,6	84,5	80,3	77,0
<i>LPS 7</i>	67,9	75,7	75,8	69,1	60,1
<i>LPS 8</i>	73,4	81,8	80,0	70,8	63,9
<i>Hemo 1</i>	84,2	70,7	75,3	74,8	75,8
<i>Hemo 2</i>	86,4	68,2	67,0	69,0	67,6
<i>Hemo 3</i>	80,8	70,4	69,6	68,6	67,3
<i>Hemo 4</i>	85,5	69,1	69,3	65,2	60,2
<i>Hemo 5</i>	77,2	51,1	52,1	50,0	56,2
<i>Hemo 6</i>	75,7	9,3	9,3	9,3	9,3
<i>Hemo 7</i>	84,2	67,9	66,3	61,6	47,7
<i>Hemo 8</i>	74,9	52,5	55,6	41,2	17,3
<i>Hemo+LPS 1</i>	81,5	62,0	53,9	45,3	44,7
<i>Hemo+LPS 2</i>	83,4	55,4	57,8	32,5	32,5
<i>Hemo+LPS 3</i>	71,9	57,0	57,3	51,5	28,6
<i>Hemo+LPS 4</i>	83,9	63,5	53,1	35,1	35,1
<i>Hemo+LPS 5</i>	83,4	65,0	55,5	41,1	26,2
<i>Hemo+LPS 6</i>	90,0	23,8	23,8	23,8	23,8
<i>Hemo+LPS 7</i>	87,9	42,0	56,5	26,5	43,7
<i>Hemo+LPS 8</i>	79,8	34,9	34,9	34,9	34,9
<i>Hemo+LPS 9</i>	83,4	46,7	50,1	35,7	35,7
<i>Conv 1</i>	84,2	50,0	78,7	75,4	70,5
<i>Conv 2</i>	78,5	62,5	74,0	75,9	78,9
<i>Conv 3</i>	74,3	14,4	51,4	60,1	53,0
<i>Conv 4</i>	81,0	19,6	63,5	71,9	65,8
<i>Conv 5</i>	78,3	73,6	82,0	78,7	81,3
<i>Conv 6</i>	81,7	73,1	75,2	74,6	75,0
<i>Conv 7</i>	75,2	61,1	68,7	64,4	72,4
<i>Conv 8</i>	76,4	51,0	69,6	71,1	73,3
<i>Conv 9</i>	71,8	22,1	66,2	78,5	79,5
<i>dPP 1</i>	81,7	36,8	66,1	75,0	76,3
<i>dPP 2</i>	79,4	64,5	83,8	75,5	74,9
<i>dPP 3</i>	78,9	20,9	57,8	81,1	78,3
<i>dPP 4</i>	80,1	34,3	71,7	78,7	77,7
<i>dPP 5</i>	85,8	14,0	59,0	77,2	87,9
<i>dPP 6</i>	74,5	46,0	74,0	81,2	82,5
<i>dPP 7</i>	83,2	44,0	69,9	73,9	71,3
<i>dPP 8</i>	81,5	55,9	68,0	69,8	68,4
<i>dPP 9</i>	80,9	59,8	66,3	60,3	71,3

## Variação de pressão de pulso

ANIMAL	TB	TC	T1	T2	T3
<i>Sham 1</i>	10,5	10,4	11,2	7,6	10,7
<i>Sham 2</i>	5,4	5,1	5,7	5,5	5,5
<i>Sham 3</i>	6,5	6,0	3,0	5,5	5,3
<i>Sham 4</i>	9,5	11,0	7,2	9,4	7,9
<i>Sham 5</i>	4,2	5,3	5,0	6,5	7,7
<i>Sham 6</i>	10,7	10,6	10,2	10,3	9,5
<i>Sham 7</i>	7,8	6,8	7,7	8,0	7,9
<i>Sham 8</i>	10,6	9,8	10,4	9,3	9,2
<i>LPS 1</i>	6,3	6,9	8,7	7,2	9,0
<i>LPS 2</i>	10,5	10,6	18,2	13,0	13,0
<i>LPS 3</i>	7,5	5,5	6,6	6,0	12,0
<i>LPS 4</i>	5,9	7,9	9,7	9,2	8,7
<i>LPS 5</i>	9,4	8,6	14,8	17,3	19,8
<i>LPS 6</i>	7,1	7,1	9,5	10,7	14,3
<i>LPS 7</i>	7,6	9,8	11,3	17,5	21,3
<i>LPS 8</i>	8,3	8,3	26,3	27,4	29,5
<i>Hemo 1</i>	5,9	16,2	15,0	18,8	15,0
<i>Hemo 2</i>	8,0	28,0	28,5	23,5	24,5
<i>Hemo 3</i>	4,0	21,0	20,6	22,0	25,1
<i>Hemo 4</i>	7,4	25,4	23,7	27,0	29,5
<i>Hemo 5</i>	6,2	24,7	30,4	30,0	30,5
<i>Hemo 6</i>	6,5	19,4	19,4	19,4	19,4
<i>Hemo 7</i>	12,5	31,2	31,5	28,8	22,8
<i>Hemo 8</i>	9,4	32,1	32,0	38,8	45,1
<i>Hemo+LPS 1</i>	3,0	25,7	30,0	26,1	27,4
<i>Hemo+LPS 2</i>	2,8	30,7	20,8	17,0	12,3
<i>Hemo+LPS 3</i>	4,7	17,5	19,4	20,4	19,2
<i>Hemo+LPS 4</i>	6,3	25,3	27,0	24,2	24,2
<i>Hemo+LPS 5</i>	7,0	28,2	22,8	20,7	35,0
<i>Hemo+LPS 6</i>	12,8	26,1	26,1	26,1	26,1
<i>Hemo+LPS 7</i>	10,1	40,6	42,7	28,0	28,7
<i>Hemo+LPS 8</i>	8,9	26,1	26,1	26,1	26,1
<i>Hemo+LPS 9</i>	11,4	43,1	30,4	22,8	22,8
<i>Conv 1</i>	7,0	31,6	8,4	7,2	10,6
<i>Conv 2</i>	6,5	26,1	15,7	18,4	14,6
<i>Conv 3</i>	7,9	20,1	19,5	11,3	14,4
<i>Conv 4</i>	8,8	19,5	18,7	9,2	17,0
<i>Conv 5</i>	6,0	22,2	13,8	6,5	5,7
<i>Conv 6</i>	4,3	17,0	11,2	9,9	9,5
<i>Conv 7</i>	10,5	33,3	15,9	15,4	14,5
<i>Conv 8</i>	9,8	28,5	7,1	10,2	5,4
<i>Conv 9</i>	7,4	29,9	22,9	11,8	11,4
<i>dPP 1</i>	9,6	34,0	16,9	10,3	11,3
<i>dPP 2</i>	8,2	22,0	16,6	12,0	9,5
<i>dPP 3</i>	8,0	10,0	3,8	12,9	10,4
<i>dPP 4</i>	8,4	16,9	12,2	9,6	12,6
<i>dPP 5</i>	10,5	23,3	15,5	15,5	12,5
<i>dPP 6</i>	2,1	23,1	17,3	10,5	10,9
<i>dPP 7</i>	12,0	45,5	21,9	8,2	11,5
<i>dPP 8</i>	5,3	38,0	25,9	14,0	13,0
<i>dPP 9</i>	5,3	28,0	9,1	13,5	9,0

## Pressão de oclusão arterial pulmonar

ANIMAL	TB	TC	T1	T2	T3
Sham 1	12	13	13	13	16
Sham 2	12	11	11	11	12
Sham 3	10	10	11	11	11
Sham 4	12	9	11	9	8
Sham 5	12	11	11	11	12
Sham 6	11	12	11	12	12
Sham 7	13	14	13	14	13
Sham 8	15	15	14	15	14
LPS 1	12	11	11	11	11
LPS 2	10	9	9	9	8
LPS 3	11	10	12	12	10
LPS 4	11	12	10	9	13
LPS 5	12	13	12	11	10
LPS 6	11	10	12	13	12
LPS 7	15	14	14	15	13
LPS 8	12	11	12	11	10
Hemo 1	10	7	6	6	7
Hemo 2	10	8	8	8	8
Hemo 3	11	8	7	6	8
Hemo 4	11	8	8	8	9
Hemo 5	12	6	7	7	6
Hemo 6	13	7	7	7	7
Hemo 7	12	12	11	11	11
Hemo 8	13	11	11	11	11
Hemo+LPS 1	14	13	15	11	10
Hemo+LPS 2	12	10	14	16	16
Hemo+LPS 3	12	12	10	10	6
Hemo+LPS 4	10	9	10	11	11
Hemo+LPS 5	12	10	12	9	13
Hemo+LPS 6	11	17	17	17	17
Hemo+LPS 7	12	10	12	11	11
Hemo+LPS 8	14	15	15	15	15
Hemo+LPS 9	15	13	13	14	14
Conv 1	13	9	13	13	14
Conv 2	13	11	13	14	12
Conv 3	15	20	15	16	15
Conv 4	13	13	13	14	15
Conv 5	11	10	9	10	11
Conv 6	14	11	13	13	13
Conv 7	15	9	12	12	12
Conv 8	13	13	13	13	13
Conv 9	13	11	13	11	12
dPP 1	13	12	13	15	13
dPP 2	12	12	12	11	9
dPP 3	10	16	12	10	10
dPP 4	11	11	9	11	10
dPP 5	11	17	11	10	11
dPP 6	12	10	11	13	15
dPP 7	13	14	14	14	13
dPP 8	15	12	13	12	11
dPP 9	14	10	18	12	13

## Índice de área diastólica final (TEE)

ANIMAL	TB	TC	T1	T2	T3
Sham 1	11,2	10,9	18,9	15,7	16,4
Sham 2	13,4	14,4	16,4	14,9	14,6
Sham 3	18,4	16,6	17,0	16,4	16,2
Sham 4	19,1	19,2	19,2	18,9	19,5
Sham 5	17,2	15,8	16,0	15,3	14,0
Sham 6	14,6	15,0	15,5	15,6	15,7
Sham 7	22,9	20,6	19,6	20,5	18,5
Sham 8	14,1	14,9	16,4	16,4	17,9
LPS 1	11,2	9,6	8,7	7,2	6,8
LPS 2	15,9	15,1	13,2	13,1	13,5
LPS 3	14,6	15,7	14,2	13,7	13,0
LPS 4	15,5	19,5	19,9	19,2	19,1
LPS 5	15,7	13,7	11,4	11,4	12,8
LPS 6	16,4	14,9	11,6	11,2	13,6
LPS 7	14,0	14,5	10,9	9,1	8,0
LPS 8	15,8	14,3	8,3	7,5	7,4
Hemo 1	13,8	8,7	9,3	8,3	10,0
Hemo 2	18,0	6,4	5,9	6,8	6,3
Hemo 3	16,0	10,4	10,0	12,3	11,4
Hemo 4	11,4	4,7	4,2	5,3	4,2
Hemo 5	13,5	6,1	6,2	7,0	7,7
Hemo 6	15,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Hemo 7	14,2	8,9	9,7	9,9	10,4
Hemo 8	13,8	6,5	7,6	6,5	4,0
Hemo+LPS 1	16,3	5,5	4,6	4,3	5,8
Hemo+LPS 2	14,7	9,0	6,9	6,9	6,9
Hemo+LPS 3	15,6	9,0	8,1	7,6	8,1
Hemo+LPS 4	12,6	6,2	5,8	4,8	4,8
Hemo+LPS 5	20,0	11,2	6,8	5,9	7,5
Hemo+LPS 6	15,3	4,1	4,1	4,1	4,1
Hemo+LPS 7	14,2	6,6	7,4	5,3	6,5
Hemo+LPS 8	15,1	7,2	7,2	7,2	7,2
Hemo+LPS 9	18,5	8,4	7,3	6,0	6,0
Conv 1	14,4	6,6	10,6	12,7	12,7
Conv 2	17,6	5,6	11,4	14,9	15,9
Conv 3	14,1	5,6	7,8	10,7	10,4
Conv 4	13,7	5,2	11,4	12,0	10,2
Conv 5	13,7	6,7	10,9	13,3	15,0
Conv 6	17,6	11,6	11,8	10,3	20,7
Conv 7	17,8	6,7	10,9	11,4	13,7
Conv 8	13,4	9,0	12,6	13,2	19,3
Conv 9	14,4	5,0	8,2	11,4	11,6
dPP 1	9,7	3,2	4,8	6,8	7,6
dPP 2	16,1	9,1	13,0	15,1	15,6
dPP 3	15,2	8,6	15,5	11,3	13,4
dPP 4	16,6	8,0	13,4	13,7	15,0
dPP 5	13,5	4,1	9,0	13,9	13,6
dPP 6	18,8	6,5	10,9	15,0	18,5
dPP 7	17,0	6,3	9,0	11,2	15,9
dPP 8	17,4	8,6	10,0	12,2	13,9
dPP 9	14,5	7,9	11,4	11,8	17,3

## pH arterial

ANIMAL	TB	TC	T1	T2	T3
<i>Sham 1</i>	7,42	7,39	7,43	7,42	7,43
<i>Sham 2</i>	7,44	7,43	7,44	7,44	7,45
<i>Sham 3</i>	7,46	7,48	7,49	7,47	7,47
<i>Sham 4</i>	7,41	7,43	7,46	7,46	7,47
<i>Sham 5</i>	7,43	7,47	7,47	7,49	7,48
<i>Sham 6</i>	7,45	7,47	7,47	7,46	7,46
<i>Sham 7</i>	7,45	7,46	7,44	7,45	7,44
<i>Sham 8</i>	7,47	7,44	7,44	7,44	7,45
<i>LPS 1</i>	7,41	7,35	7,33	7,34	7,35
<i>LPS 2</i>	7,38	7,34	7,33	7,34	7,33
<i>LPS 3</i>	7,44	7,41	7,42	7,41	7,42
<i>LPS 4</i>	7,41	7,38	7,36	7,38	7,39
<i>LPS 5</i>	7,48	7,44	7,40	7,39	7,38
<i>LPS 6</i>	7,44	7,40	7,41	7,41	7,43
<i>LPS 7</i>	7,47	7,40	7,39	7,36	7,31
<i>LPS 8</i>	7,42	7,37	7,34	7,32	7,30
<i>Hemo 1</i>	7,45	7,39	7,42	7,44	7,47
<i>Hemo 2</i>	7,40	7,30	7,31	7,38	7,38
<i>Hemo 3</i>	7,33	7,29	7,33	7,35	7,38
<i>Hemo 4</i>	7,44	7,32	7,29	7,26	7,19
<i>Hemo 5</i>	7,43	7,34	7,34	7,34	7,35
<i>Hemo 6</i>	7,43	7,17	7,17	7,17	7,17
<i>Hemo 7</i>	7,40	7,29	7,31	7,35	7,40
<i>Hemo 8</i>	7,43	7,36	7,34	7,25	7,17
<i>Hemo+LPS 1</i>	7,41	7,29	7,25	7,27	7,31
<i>Hemo+LPS 2</i>	7,42	7,29	7,15	7,12	7,11
<i>Hemo+LPS 3</i>	7,37	7,19	7,14	7,07	7,06
<i>Hemo+LPS 4</i>	7,47	7,38	7,31	7,27	7,27
<i>Hemo+LPS 5</i>	7,46	7,30	7,21	7,16	7,18
<i>Hemo+LPS 6</i>	7,45	7,07	7,07	7,07	7,07
<i>Hemo+LPS 7</i>	7,43	7,21	7,13	7,17	7,18
<i>Hemo+LPS 8</i>	7,42	7,36	7,36	7,36	7,36
<i>Hemo+LPS 9</i>	7,50	7,40	7,21	7,21	7,21
<i>Conv 1</i>	7,43	7,24	7,22	7,27	7,33
<i>Conv 2</i>	7,40	7,22	7,25	7,31	7,39
<i>Conv 3</i>	7,45	6,99	6,96	7,12	7,06
<i>Conv 4</i>	7,45	7,02	7,05	7,18	7,33
<i>Conv 5</i>	7,39	7,33	7,31	7,38	7,41
<i>Conv 6</i>	7,41	7,25	7,26	7,25	7,32
<i>Conv 7</i>	7,38	7,31	7,29	7,38	7,45
<i>Conv 8</i>	7,43	7,25	7,25	7,31	7,32
<i>Conv 9</i>	7,42	7,22	7,15	7,25	7,35
<i>dPP 1</i>	7,46	7,31	7,21	7,32	7,36
<i>dPP 2</i>	7,42	7,28	7,23	7,37	7,40
<i>dPP 3</i>	7,34	7,04	7,10	7,21	7,26
<i>dPP 4</i>	7,44	7,28	7,27	7,34	7,42
<i>dPP 5</i>	7,40	7,00	7,06	7,17	7,24
<i>dPP 6</i>	7,40	7,27	7,29	7,39	7,45
<i>dPP 7</i>	7,45	7,25	7,26	7,32	7,41
<i>dPP 8</i>	7,41	7,28	7,25	7,34	7,40
<i>dPP 9</i>	7,47	7,26	7,23	7,36	7,41

## Índice de oferta de oxigênio

ANIMAL	TB	TC	T1	T2	T3
<i>Sham 1</i>	588	656	642	675	690
<i>Sham 2</i>	631	730	644	670	562
<i>Sham 3</i>	642	719	689	738	738
<i>Sham 4</i>	606	844	604	673	552
<i>Sham 5</i>	543	536	724	662	688
<i>Sham 6</i>	433	406	505	502	475
<i>Sham 7</i>	449	556	531	625	556
<i>Sham 8</i>	582	637	586	608	627
<i>LPS 1</i>	526	635	823	737	768
<i>LPS 2</i>	501	696	708	666	755
<i>LPS 3</i>	627	975	761	716	774
<i>LPS 4</i>	479	714	705	586	561
<i>LPS 5</i>	581	664	562	678	749
<i>LPS 6</i>	540	833	775	618	601
<i>LPS 7</i>	433	631	662	573	495
<i>LPS 8</i>	562	765	835	856	547
<i>Hemo 1</i>	797	561	672	545	583
<i>Hemo 2</i>	871	568	506	522	499
<i>Hemo 3</i>	581	453	396	413	397
<i>Hemo 4</i>	597	420	447	418	418
<i>Hemo 5</i>	408	385	398	396	409
<i>Hemo 6</i>	380	80	80	80	80
<i>Hemo 7</i>	610	406	433	377	302
<i>Hemo 8</i>	614	339	339	295	177
<i>Hemo+LPS 1</i>	570	432	270	283	313
<i>Hemo+LPS 2</i>	647	339	338	205	205
<i>Hemo+LPS 3</i>	406	403	402	297	201
<i>Hemo+LPS 4</i>	635	393	327	257	257
<i>Hemo+LPS 5</i>	492	289	400	306	273
<i>Hemo+LPS 6</i>	667	98	98	98	98
<i>Hemo+LPS 7</i>	714	251	231	216	207
<i>Hemo+LPS 8</i>	461	62	62	62	62
<i>Hemo+LPS 9</i>	447	140	292	206	206
<i>Conv 1</i>	782	259	520	423	477
<i>Conv 2</i>	482	350	634	643	476
<i>Conv 3</i>	705	229	342	435	786
<i>Conv 4</i>	550	189	430	493	551
<i>Conv 5</i>	494	504	602	480	521
<i>Conv 6</i>	574	433	518	452	428
<i>Conv 7</i>	622	492	575	437	485
<i>Conv 8</i>	527	418	728	624	723
<i>Conv 9</i>	579	182	451	603	664
<i>dPP 1</i>	515	235	642	513	390
<i>dPP 2</i>	517	393	651	556	484
<i>dPP 3</i>	537	211	506	690	606
<i>dPP 4</i>	516	221	432	517	412
<i>dPP 5</i>	905	199	440	560	767
<i>dPP 6</i>	395	230	472	580	464
<i>dPP 7</i>	700	260	539	545	475
<i>dPP 8</i>	425	267	495	391	414
<i>dPP 9</i>	602	373	755	468	519

Legenda do Anexo A: *Sham*, animais submetidos a anestesia, ventilação mecânica, preparo cirúrgico e monitoramento nos tempos determinados; *LPS*, animais submetidos a infusão de lipopolissacarídeos; *Hemo*, animais submetidos à hemorragia de metade da volemia estimada em 20 minutos; *Hemo+LPS*, animais submetidos a hemorragia juntamente à infusão de lipopolissacarídeos, conforme protocolos dos grupos *Hemo* e *LPS*; *Conv*, animais do grupo de ressuscitação guiada por metas convencionais; *dPP*, animais do grupo de ressuscitação guiada por variação de pressão de pulso e pressão arterial média; *TB*, tempo basal; *TC*, tempo choque equivalente a 80 minutos após *TB*; *T1-T3*, após tempos equivalentes a 1, 2 e 3 horas de tratamento.

**Anexo B** – Volumes individuais de Ringer lactato para atingir e manter as metas nos grupos tratados – LIM/08, FMUSP – 2008 a 2010

<b>Animal</b>	<b>Volume meta (mL/kg)</b>	<b>Volume total (mL/kg)</b>
<i>Conv 1</i>	107,1	142,9
<i>Conv 2</i>	74,1	129,6
<i>Conv 3</i>	128,6	128,6
<i>Conv 4</i>	150,0	150,0
<i>Conv 5</i>	117,6	176,5
<i>Conv 6</i>	54,5	109,1
<i>Conv 7</i>	95,4	133,6
<i>Conv 8</i>	74,1	129,6
<i>Conv 9</i>	96,5	144,7
<i>dPP 1</i>	140,6	140,6
<i>dPP 2</i>	63,5	95,2
<i>dPP 3</i>	60,0	80,0
<i>dPP 4</i>	92,6	111,1
<i>dPP 5</i>	137,9	155,2
<i>dPP 6</i>	94,0	131,6
<i>dPP 7</i>	87,1	122,0
<i>dPP 8</i>	66,2	115,9
<i>dPP 9</i>	59,8	119,5

*Conv*, animais do grupo de ressuscitação guiada por metas convencionais; *dPP*, animais do grupo de ressuscitação guiada por variação de pressão de pulso e pressão arterial média.

**REFERÊNCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS**

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>mmm</sup>

1. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg*. 2005 Apr;100(4):1093-106.
2. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Stahel PF, Vincent JL, Spahn DR. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010;14(2):R52.
3. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):462-8.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
5. 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 Jan;34(1):17-60.
6. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, Brasel K, Brenneman F, Brink PR, Brohi K, Burris D, Burton RA, Chapleau W, Cioffi W, Collet e Silva Fde S, Cooper A, Cortes JA, Eskesen V, Fildes J, Gautam S, Gruen RL, Gross R, Hansen KS, Henny W, Hollands MJ, Hunt RC, Jover Navalon JM, Kaufmann CR, Knudson P, Koestner A, Kosir R, Larsen CF, Livaudais W, Luchette F, Mao P, McVicker JH, Meredith JW, Mock C, Mori ND, Morrow C, Parks SN, Pereira PM, Pogetti RS, Ravn J, Rhee P, Salomone JP, Schipper IB, Schoettker P, Schreiber MA, Smith RS, Svendsen LB, Taha W, van Wijngaarden-Stephens M, Varga E, Voiglio EJ, Williams D, Winchell RJ, Winter R. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *J Trauma*. 2008 Jun;64(6):1638-50.
7. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002 Jun;121(6):2000-8.
8. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008 Jul;134(1):172-8.
9. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. 2005 Apr;31(4):517-23.
10. 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 Jul;162(1):134-8.

<sup>mmm</sup> De acordo com:

Adaptado de *International Committee 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 da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

11. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2009 Sep;37(9):2642-7.
12. Magder S. Fluid status and fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care.* 2010 Aug;16(4):289-96.
13. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 1999 Mar;27(3):639-60.
14. Michard F, Descorps-Declere A, Lopes MR. Using pulse pressure variation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008 Oct;36(10):2946-8.
15. Soreide K. Three decades (1978-2008) of Advanced Trauma Life Support (ATLS) practice revised and evidence revisited. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2008;16:19.
16. Rushing GD, Britt LD. Reperfusion injury after hemorrhage: a collective review. *Ann Surg.* 2008 Jun;247(6):929-37.
17. Bozza FA, Carnevale R, Japiassu AM, Castro-Faria-Neto HC, Angus DC, Salluh JJ. Early fluid resuscitation in sepsis: evidence and perspectives. *Shock.* 2011 Sep;34 Suppl 1:40-3.
18. Antonelli M, Mercurio G. The 2008 international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: merits and weaknesses. *Minerva Anesthesiol.* 2009 Jan-Feb;75(1-2):27-9.
19. Olson CJ, Arthur M, Mullins RJ, Rowland D, Hedges JR, Mann NC. Influence of trauma system implementation on process of care delivered to seriously injured patients in rural trauma centers. *Surgery.* 2001 Aug;130(2):273-9.
20. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010 Feb;36(2):222-31.
21. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, Delgado-Rodriguez M. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med.* 2010 Apr;38(4):1036-43.
22. Perel A, Pizov R, Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology.* 1987 Oct;67(4):498-502.
23. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 2005 Aug;103(2):419-28; quiz 49-5.
24. 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(5):R100.
25. de Oliveira MA, Otsuki DA, Noel-Morgan J, Leite VF, Fantoni DT, Auler JO, Jr. A comparison between pulse pressure variation and right end diastolic volume index as guides to resuscitation in a model of hemorrhagic shock in pigs. *J Trauma.* 2009 Dec;67(6):1225-32; discussion 32.



26. Cannesson M, Aboy M, Hofer CK, Rehman M. Pulse pressure variation: where are we today? *J Clin Monit Comput*. 2010 Apr 14.
27. Hofer CK, Muller 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 Aug;128(2):848-54.
28. Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 15;168(6):671-6.
29. 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 Sep;30(9):1734-9.
30. Jardin F. Cyclic changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2004 Jun;30(6):1047-50.
31. Mahjoub Y, Pila C, Friggeri A, Zogheib E, Lobjoie E, Tinturier F, Galy C, Slama M, Dupont H. Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: False-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2570-5.
32. Daudel F, Tuller D, Krahenbuhl S, Jakob SM, Takala J. Pulse pressure variation and volume responsiveness during acutely increased pulmonary artery pressure: an experimental study. *Crit Care*. 2010;14(3):R122.
33. Wyler von Ballmoos M, Takala J, Roeck M, Porta F, Tueller D, Ganter CC, Schroder R, Bracht H, Baenziger B, Jakob SM. Pulse-pressure variation and hemodynamic response in patients with elevated pulmonary artery pressure: a clinical study. *Crit Care*. 2010;14(3):R111.
34. Lakhal K, Ehrmann S, Benzekri-Lefevre D, Runge I, Legras A, Dequin PF, Mercier E, Wolff M, Regnier B, Boulain T. Respiratory pulse pressure variation fails to predict fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2011 Mar 7;15(2):R85.
35. Vieillard-Baron A, Charron C. Preload responsiveness or right ventricular dysfunction? *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2662-3.
36. Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. Ability of respiratory pulse pressure variation to predict fluid responsiveness in ARDS: still an unanswered question? *Crit Care*. 2011;15(3):432; author reply
37. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. The global burden of injuries. *Am J Public Health*. 2000 Apr;90(4):523-6.
38. Kauvar DS, Wade CE. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 5:S1-9.
39. Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, Winn RK, Hudson LD, Jurkovich GJ, Copass MK, Harlan JM, Rice CL, Maier RV. Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *J Trauma*. 1998 Sep;45(3):545-9.
40. Medical expenditures attributable to injuries--United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 Jan 16;53(1):1-4.
41. Ringburg AN, Polinder S, van Ierland MC, Steyerberg EW, van Lieshout EM, Patka P, van Beeck EF, Schipper IB. Prevalence and prognostic factors of disability after major trauma. *J Trauma*. 2011 Apr;70(4):916-22.

42. Sperry JL, Nathens AB, Frankel HL, Vanek SL, Moore EE, Maier RV, Minei JP. Characterization of the gender dimorphism after injury and hemorrhagic shock: are hormonal differences responsible? *Crit Care Med*. 2008 Jun;36(6):1838-45.
43. Easby J, Greaves I. Current concepts in the diagnosis and management of trauma-related sepsis. *Trauma*. 2004;6:1-11.
44. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Paffrath T, Neugebauer E, Maegele M. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med*. 2011 Apr;39(4):621-8.
45. Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet*. 1998 May 16;351(9114):1501-5.
46. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7 Suppl):S109-16.
47. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303-10.
48. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55.
49. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006 Jan;34(1):15-21.
50. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):222-6.
51. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assuncao M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Correa AD, Vieira PC, Knobel E. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R251-60.
52. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Feb 1;177(3):279-84.
53. Bilkovski RN, Rivers EP, Horst HM. Targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care*. 2004 Dec;10(6):529-38.
54. Curry N, Hopewell S, Doree C, Hyde C, Brohi K, Stanworth S. The acute management of trauma hemorrhage: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2011;15(2):R92.
55. Revell M, Greaves I, Porter K. Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2003 May;54(5 Suppl):S63-7.
56. Raedler C, Voelckel WG, Wenzel V, Krismer AC, Schmittinger CA, Herff H, Mayr VD, Stadlbauer KH, Lindner KH, Konigsrainer A. Treatment of uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma: fatal effects of fluid resuscitation versus improved outcome after vasopressin. *Anesth Analg*. 2004 Jun;98(6):1759-66, table of contents.
57. Deitch EA, Dayal SD. Intensive care unit management of the trauma patient. *Crit Care Med*. 2006 Sep;34(9):2294-301.

58. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit Care*. 2004 Oct;8(5):373-81.
59. Varela JE, Cohn SM, Diaz I, Giannotti GD, Proctor KG. Splanchnic perfusion during delayed, hypotensive, or aggressive fluid resuscitation from uncontrolled hemorrhage. *Shock*. 2003 Nov;20(5):476-80.
60. Healey MA, Davis RE, Liu FC, Loomis WH, Hoyt DB. Lactated ringer's is superior to normal saline in a model of massive hemorrhage and resuscitation. *J Trauma*. 1998 Nov;45(5):894-9.
61. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2247-56.
62. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *Bmj*. 1998 Mar 28;316(7136):961-4.
63. Perel P, Roberts I. [Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(3):CD000567.
64. Alam HB, Stanton K, Koustova E, Burris D, Rich N, Rhee P. Effect of different resuscitation strategies on neutrophil activation in a swine model of hemorrhagic shock. *Resuscitation*. 2004 Jan;60(1):91-9.
65. Rhee P, Burris D, Kaufmann C, Pikoulis M, Austin B, Ling G, Harviel D, Waxman K. Lactated Ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after hemorrhagic shock. *J Trauma*. 1998 Feb;44(2):313-9.
66. Koustova E, Stanton K, Gushchin V, Alam HB, Stegalkina S, Rhee PM. Effects of lactated Ringer's solutions on human leukocytes. *J Trauma*. 2002 May;52(5):872-8.
67. Bahrami S, Zimmermann K, Szelenyi Z, Hamar J, Scheiflinger F, Redl H, Junger WG. Small-volume fluid resuscitation with hypertonic saline prevents inflammation but not mortality in a rat model of hemorrhagic shock. *Shock*. 2006 Mar;25(3):283-9.
68. Somell A, Sollevi A, Suneson A, Riddez L, Hjelmqvist H. Beneficial effects of hypertonic saline/dextran on early survival in porcine endotoxin shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Sep;49(8):1124-34.
69. Moore FA, McKinley BA, Moore EE. The next generation in shock resuscitation. *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1988-96.
70. Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, West MA, Harbrecht BG, Moore EE, Maier RV, Nirula R. Early use of vasopressors after injury: caution before constriction. *J Trauma*. 2008 Jan;64(1):9-14.
71. Smail N, Wang P, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Resuscitation after uncontrolled venous hemorrhage: Does increased resuscitation volume improve regional perfusion? *J Trauma*. 1998 Apr;44(4):701-8.
72. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma*. 2002 Jun;52(6):1141-6.
73. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma*. 2003 May;54(5):898-905; discussion -7.
74. Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, Hudson JI, Provenzano G. Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood

- transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion*. 1999 Jul;39(7):694-700.
75. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2002 Oct;30(10):2249-54.
  76. Claridge JA, Sawyer RG, Schulman AM, McLemore EC, Young JS. Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg*. 2002 Jul;68(7):566-72.
  77. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Jama*. 2002 Sep 25;288(12):1499-507.
  78. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leao WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO, Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *Jama*. 2010 Oct 13;304(14):1559-67.
  79. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology*. 1996 Mar;84(3):732-47.
  80. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, Kozar RA, Valdivia A, Sailors RM, Moore FA. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg*. 2003 Jun;138(6):637-42; discussion 42-3.
  81. Balogh Z, Moore FA, Moore EE, Biffl WL. Secondary abdominal compartment syndrome: a potential threat for all trauma clinicians. *Injury*. 2007 Mar;38(3):272-9.
  82. Cotton BA, Guy JS, Morris JA, Jr., Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006 Aug;26(2):115-21.
  83. Hirshberg A, Hoyt DB, Mattox KL. From "leaky buckets" to vascular injuries: understanding models of uncontrolled hemorrhage. *J Am Coll Surg*. 2007 Apr;204(4):665-72.
  84. Hernandez G, Pedreros C, Veas E, Bruhn A, Romero C, Rovegno M, Neira R, Bravo S, Castro R, Kattan E, Ince C. Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *J Crit Care*. 2011 Jul 26.
  85. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004 Sep;32(9):1928-48.
  86. Fang X, Tang W, Sun S, Huang L, Chang YT, Castillo C, Weil MH. Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2006 Dec;34(12 Suppl):S447-53.
  87. Rivers EP, Coba V, Visbal A, Whitmill M, Amponsah D. Management of sepsis: early resuscitation. *Clin Chest Med*. 2008 Dec;29(4):689-704, ix-x.
  88. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005 Jan 1-7;365(9453):63-78.
  89. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent

- JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):858-73.
90. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, Huang DT, Osborn T, Stevens D, Talan DA. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*. 2006 Jul;48(1):28-54.
  91. Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology*. 1966 Sep-Oct;27(5):584-90.
  92. Perel A. The physiological basis of arterial pressure variation during positive-pressure ventilation. *Réanimation*. 2005 2005;14:162-71.
  93. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Dec 1;168(11):1270-6.
  94. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation*. 1983 Aug;68(2):266-74.
  95. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Bourdarias JP. Influence of lung and chest wall compliances on transmission of airway pressure to the pleural space in critically ill patients. *Chest*. 1985 Nov;88(5):653-8.
  96. Jardin F, Delorme G, Hardy A, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP. Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology*. 1990 Jun;72(6):966-70.
  97. Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, Jardin F. Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol*. 1999 Nov;87(5):1644-50.
  98. Michard F. Volume management using dynamic parameters: the good, the bad, and the ugly. *Chest*. 2005 Oct;128(4):1902-3.
  99. Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med*. 1989;15(6):368-71.
  100. Coriat P, Vrillon M, Perel A, Baron JF, Le Bret F, Saada M, Viars P. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg*. 1994 Jan;78(1):46-53.
  101. Perel A. Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*. 1998 Dec;89(6):1309-10.
  102. 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 Dec;89(6):1313-21.
  103. Clemente F, De Lazzari C, Darowski M, Ferrari G, Mimmo R, Guaragno M, Tosti G. Study of systolic pressure variation (SPV) in presence of mechanical ventilation. *Int J Artif Organs*. 2002 Apr;25(4):313-20.

104. Berkenstadt H, Friedman Z, Preisman S, Keidan I, Livingstone D, Perel A. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *Br J Anaesth*. 2005 Jun;94(6):721-6.
105. Pestel G, Fukui K, Hartwich V, Schumacher PM, Vogt A, Hildebrand LB, Kurz A, Fujita Y, Inderbitzin D, Leibundgut D. Automatic algorithm for monitoring systolic pressure variation and difference in pulse pressure. *Anesth Analg*. 2009 Jun;108(6):1823-9.
106. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, Teboul JL. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):935-9.
107. Aboy M, McNames J, Thong T, Phillips CR, Ellenby MS, Goldstein B. A novel algorithm to estimate the pulse pressure variation index deltaPP. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2004 Dec;51(12):2198-203.
108. Bliacheriene F, Machado SB, Fonseca EB, Otsuke D, Auler JO, Jr., Michard F. Pulse pressure variation as a tool to detect hypovolaemia during pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Oct;51(9):1268-72.
109. 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 Apr;31(4):284-9.
110. 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 Apr;106(4):1201-6, table of contents.
111. Cannesson M, Sliker J, Desebbe O, Bauer C, Chiari P, Henaine 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 Apr;106(4):1195-200, table of contents.
112. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg*. 2001 Apr;92(4):984-9.
113. Renner J, Cavus E, Meybohm P, Tonner P, Steinfath M, Scholz J, Lutter G, Bein B. Stroke volume variation during hemorrhage and after fluid loading: impact of different tidal volumes. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 May;51(5):538-44.
114. Derichard A, Robin E, Tavernier B, Costecalde M, Fleyfel M, Onimus J, Lebuffe G, Chambon JP, Vallet B. Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2009 Nov;103(5):678-84.
115. Michard F. Stroke volume variation: from applied physiology to improved outcomes. *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):402-3.
116. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. The arterial pressure waveform during acute ventricular failure and synchronized external chest compression. *Anesth Analg*. 1989 Feb;68(2):150-6.
117. Cannesson M, Desebbe O, Hachemi M, Jacques D, Bastien O, Lehot JJ. Respiratory variations in pulse oximeter waveform amplitude are influenced by venous return in mechanically ventilated patients under general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2007 Mar;24(3):245-51.
118. Maguire S, Rinehart J, Vakharia S, Cannesson M. Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms:

- intraoperative applicability in a North American academic center. *Anesth Analg*. 2010 Jan;112(1):94-6.
119. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest*. 2001 Mar;119(3):867-73.
  120. Monnet X, Chemla D, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Measuring aortic diameter improves accuracy of esophageal Doppler in assessing fluid responsiveness. *Crit Care Med*. 2007 Feb;35(2):477-82.
  121. 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 Sep;30(9):1834-7.
  122. Perel A, Minkovich L, Preisman S, Abiad M, Segal E, Coriat P. Assessing fluid-responsiveness by a standardized ventilatory maneuver: the respiratory systolic variation test. *Anesth Analg*. 2005 Apr;100(4):942-5.
  123. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1402-7.
  124. Schoonjans A, Forget P, Labriola L, Deneys V, Jadoul M, Pingaut I, De Kock M. Pleth variability index combined with passive leg raising-induced pulse pressure variation to detect hypovolemia in spontaneously breathing patients. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2010;61(3):147-50.
  125. Cannesson M. Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Jun;24(3):487-97.
  126. Michard F, Reuter DA. Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer. *Intensive Care Med*. 2003 Aug;29(8):1396; author reply 7.
  127. Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring fluid therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009 Jun;23(2):159-71.
  128. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care*. 2000;4(5):282-9.
  129. Ornstein E, Eidelman LA, Drenger B, Elami A, Pizov R. Systolic pressure variation predicts the response to acute blood loss. *J Clin Anesth*. 1998 Mar;10(2):137-40.
  130. Preisman S, DiSegni E, Vered Z, Perel A. Left ventricular preload and function during graded haemorrhage and retransfusion in pigs: analysis of arterial pressure waveform and correlation with echocardiography. *Br J Anaesth*. 2002 May;88(5):716-8.
  131. Dorje P, Tremper KK. Systolic pressure variation: a dynamic measure of the adequacy of intravascular volume. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 2005;24:147-53.
  132. Pestel GJ, Hildebrand LB, Fukui K, Cohen D, Hager H, Kurz AM. Assessing intravascular volume by difference in pulse pressure in pigs submitted to graded hemorrhage. *Shock*. 2006 Oct;26(4):391-5.
  133. Pestel GJ, Fukui K, Kimberger O, Hager H, Kurz A, Hildebrand LB. Hemodynamic parameters change earlier than tissue oxygen tension in hemorrhage. *J Surg Res*. 2011 May 15;160(2):288-93.

134. Westphal GA, Goncalves AR, Bedin A, Steglich RB, Silva E, Poli-de-Figueiredo LF. Vasodilation increases pulse pressure variation, mimicking hypovolemic status in rabbits. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Feb;65(2):189-94.
135. Lopes MR, Auler JO, Jr., Michard F. Volume management in critically ill patients: New insights. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006 Aug;61(4):345-50.
136. Magder S. Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jan 15;169(2):151-5.
137. Teboul JL, Vieillard-Baron A. Clinical value of pulse pressure variations in ARDS. Still an unresolved issue? *Intensive Care Med*. 2005 Apr;31(4):499-500.
138. Vieillard-Baron A. Pulse pressure variations in managing fluid requirement: beware the pitfalls! In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 185-91.
139. Cannesson M, Vallet B, Michard F. Pulse pressure variation and stroke volume variation: from flying blind to flying right? *Br J Anaesth*. 2009 Dec;103(6):896-7; author reply 7-9.
140. Pinsky MR. Using ventilation-induced aortic pressure and flow variation to diagnose preload responsiveness. *Intensive Care Med*. 2004 Jun;30(6):1008-10.
141. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahimi F, Vincent JL. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):1092-7.
142. Pinsky MR. Heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Oct;13(5):528-31.
143. Renner J, Gruenewald M, Quaden R, Hanss R, Meybohm P, Steinfath M, Scholz J, Bein B. Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):650-8.
144. da Silva Ramos FJ, de Oliveira EM, Park M, Schettino GP, Azevedo LC. Heart-lung interactions with different ventilatory settings during acute lung injury and hypovolaemia: an experimental study. *Br J Anaesth*. 2011 Mar;106(3):394-402.
145. Wyffels PA, Sergeant P, Wouters PF. The value of pulse pressure and stroke volume variation as predictors of fluid responsiveness during open chest surgery. *Anaesthesia*. 2010 Jul;65(7):704-9.
146. Reuter DA, Goepfert MS, Goresch T, Schmoeckel M, Kilger E, Goetz AE. Assessing fluid responsiveness during open chest conditions. *Br J Anaesth*. 2005 Mar;94(3):318-23.
147. Jacques D, Bendjelid K, Duperret S, Colling J, Piriou V, Viale JP. Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study. *Crit Care*. 2011 Jan 19;15(1):R33.
148. Pereira de Souza Neto E, Grousson S, Duflo F, Ducreux C, Joly H, Convert J, Mottolese C, Dailler F, Cannesson M. Predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated children under general anaesthesia using dynamic parameters and transthoracic echocardiography. *Br J Anaesth*. 2011 Jun;106(6):856-64.
149. Nouira S, Elatrous S, Dimassi S, Besbes L, Boukef R, Mohamed B, Abroug F. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10):2339-43.



150. De Backer D, Scolletta S. Why do pulse pressure variations fail to predict the response to fluids in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume? *Crit Care*. 2011;15(2):150.
151. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301-8.
152. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998 Feb 5;338(6):347-54.
153. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Nov 15;166(10):1310-9.
154. Huang CC, Fu JY, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Hsieh MJ, Tsai YH. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 2008 Oct;36(10):2810-6.
155. Payen D, Vallee F, Mari A, Richard JC, De Backer D. Can pulse pressure variations really better predict fluid responsiveness than static indices of preload in patients with acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):1178.
156. Journois D, Squara P. Back to "belief-based medicine" because of receiver operating characteristic curves? *Crit Care Med*. 2009 Apr;37(4):1532-3.
157. Vistisen ST, Larsson A. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 2009 Jun;37(6):2146.
158. Lefrant JY, De Backer D. Can we use pulse pressure variations to predict fluid responsiveness in patients with ARDS? *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):966-8.
159. Wiklund CU, Morel DR, Orbring-Wiklund H, Romand JA, Piriou V, Teboul JL, Bendjelid K. Influence of tidal volume on pulse pressure variations in hypovolemic ventilated pigs with acute respiratory distress-like syndrome. *Anesthesiology*. 2010 Sep;113(3):630-8.
160. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest*. 1997 Jan;111(1):209-17.
161. Beiderlinden M, Kuehl H, Boes T, Peters J. Prevalence of pulmonary hypertension associated with severe acute respiratory distress syndrome: predictive value of computed tomography. *Intensive Care Med*. 2006 Jun;32(6):852-7.
162. Magder S. Further cautions for the use of ventilatory-induced changes in arterial pressures to predict volume responsiveness. *Crit Care*. 2010;14(5):197.
163. Lipcsey M, Larsson A, Eriksson MB, Sjolín J. Effect of the administration rate on the biological responses to a fixed dose of endotoxin in the anesthetized pig. *Shock*. 2008 Feb;29(2):173-80.
164. Dingley J, Foex BA, Swart M, Findlay G, DeSouza PR, Wardrop C, Willis N, Smithies M, Little RA. Blood volume determination by the carbon monoxide method using a new delivery system: accuracy in critically ill humans and precision in an animal model. *Crit Care Med*. 1999 Nov;27(11):2435-41.
165. Hauser CJ. Preclinical models of traumatic, hemorrhagic shock. *Shock*. 2005 Dec;24 Suppl 1:24-32.

166. Magder S. How to use central venous pressure measurements. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Jun;11(3):264-70.
167. Putensen C, Wrigge H, Zinserling J. Electrical impedance tomography guided ventilation therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Jun;13(3):344-50.
168. *EIT Evaluation Kit Software 3.n. Electrical Impedance Tomography for Regional Lung Monitoring instructions for use*. Lübeck: Dräger Medical AG & Co. KGaA; Dräger and Siemens Co.
169. Rixen D, Raum M, Holzgraefe B, Sauerland S, Nagelschmidt M, Neugebauer EA. A pig hemorrhagic shock model: oxygen debt and metabolic acidemia as indicators of severity. *Shock*. 2001 Sep;16(3):239-44.
170. Michard F, Richards G, Biais M, Lopes M, Auler JO. Using pulse pressure variation or stroke volume variation to diagnose right ventricular failure? *Crit Care*. 2010;14(6):451.
171. Schmidhammer R, Wassermann E, Germann P, Redl H, Ullrich R. Infusion of increasing doses of endotoxin induces progressive acute lung injury but prevents early pulmonary hypertension in pigs. *Shock*. 2006 Apr;25(4):389-94.
172. Siore AM, Parker RE, Stecenko AA, Cuppels C, McKean M, Christman BW, Cruz-Gervis R, Brigham KL. Endotoxin-induced acute lung injury requires interaction with the liver. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005 Nov;289(5):L769-76.
173. Brandt S, Regueira T, Bracht H, Porta F, Djafarzadeh S, Takala J, Gorrasi J, Borotto E, Krejci V, Hildebrand LB, Bruegger LE, Beldi G, Wilkens L, Lepper PM, Kessler U, Jakob SM. Effect of fluid resuscitation on mortality and organ function in experimental sepsis models. *Crit Care*. 2009;13(6):R186.
174. Muller G, Steinbach G, Berndt A, Kohler H. Effects of various applications of lipopolysaccharides on blood parameters of pigs. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2002 Nov;49(9):429-37.
175. Frasa H, Procee J, Torensma R, Verbruggen A, Algra A, Rozenberg-Arska M, Kraaijeveld K, Verhoef J. Escherichia coli in bacteremia: O-acetylated K1 strains appear to be more virulent than non-O-acetylated K1 strains. *J Clin Microbiol*. 1993 Dec;31(12):3174-8.
176. Cross AS, Opal SM, Sadoff JC, Gemski P. Choice of bacteria in animal models of sepsis. *Infect Immun*. 1993 Jul;61(7):2741-7.
177. Mannel DN. Advances in sepsis research derived from animal models. *Int J Med Microbiol*. 2007 Sep;297(5):393-400.
178. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Sep;295(3):L379-99.
179. Wang HL, Akinci IO, Baker CM, Urich D, Bellmeyer A, Jain M, Chandel NS, Mutlu GM, Budinger GR. The intrinsic apoptotic pathway is required for lipopolysaccharide-induced lung endothelial cell death. *J Immunol*. 2007 Aug 1;179(3):1834-41.
180. Brain JD, Molina RM, DeCamp MM, Warner AE. Pulmonary intravascular macrophages: their contribution to the mononuclear phagocyte system in 13 species. *Am J Physiol*. 1999 Jan;276(1 Pt 1):L146-54.
181. Albertini M, Borromeo V, Mazzola S, Ciminaghi B, Clement MG. Effects of endothelin-1 (ET-1) and thrombin antagonism on cardiovascular and respiratory dysfunctions during endotoxic shock in pig. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002 Dec;67(6):445-51.

182. Ciminaghi B, Albertini M, Lafortuna CL, Mazzola S, Clement MG. Endothelin-1 (ET-1) involvement in respiratory dysfunctions during endotoxic shock in the pig. *Vet Res Commun*. 2003 Sep;27 Suppl 1:221-4.
183. Forni M, Mazzola S, Ribeiro LA, Pirrone F, Zannoni A, Bernardini C, Bacci ML, Albertini M. Expression of endothelin-1 system in a pig model of endotoxic shock. *Regul Pept*. 2005 Nov;131(1-3):89-96.
184. Rossi P, Wanecek M, Konrad D, Oldner A. Tezosentan counteracts endotoxin-induced pulmonary edema and improves gas exchange. *Shock*. 2004 Jun;21(6):543-8.
185. Wanecek M, Rudehill A, Hensen A, Lundberg JM, Weitzberg E. The endothelin receptor antagonist, bosentan, in combination with the cyclooxygenase inhibitor, diclofenac, counteracts pulmonary hypertension in porcine endotoxin shock. *Crit Care Med*. 1997 May;25(5):848-57.
186. Noel-Morgan J, Fantoni DT, Otsuki DA, Auler JO. [Hemodynamic effects of early endotoxemia on pulse pressure variation during experimental hemorrhagic shock]. *Crit Care*. 2011;15(Suppl 1):S17.
187. Tapping RI, Akashi S, Miyake K, Godowski PJ, Tobias PS. Toll-like receptor 4, but not toll-like receptor 2, is a signaling receptor for Escherichia and Salmonella lipopolysaccharides. *J Immunol*. 2000 Nov 15;165(10):5780-7.
188. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990 Sep 21;249(4975):1431-3.
189. Remick DG, Ward PA. Evaluation of endotoxin models for the study of sepsis. *Shock*. 2005 Dec;24 Suppl 1:7-11.
190. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin*. 2009 Oct;25(4):677-702, vii.
191. Wang HM, Bodenstein M, Markstaller K. Overview of the pathology of three widely used animal models of acute lung injury. *Eur Surg Res*. 2008;40(4):305-16.
192. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007 May 5;369(9572):1553-64.
193. Kirov MY, Kuzkov VV, Kuklin VN, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):R451-8.
194. Altemeier WA, Matute-Bello G, Frevert CW, Kawata Y, Kajikawa O, Martin TR, Glenn RW. Mechanical ventilation with moderate tidal volumes synergistically increases lung cytokine response to systemic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004 Sep;287(3):L533-42.
195. Bouadma L, Dreyfuss D, Ricard JD, Martet G, Saumon G. Mechanical ventilation and hemorrhagic shock-resuscitation interact to increase inflammatory cytokine release in rats. *Crit Care Med*. 2007 Nov;35(11):2601-6.
196. Martin TR. Interactions between mechanical and biological processes in acute lung injury. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Apr 15;5(3):291-6.
197. Groeneveld AB, Plotz FB, van Genderingen HR. Monitoring the permeability edema of ventilator-associated lung injury. *Crit Care Med*. 2005 Jan;33(1):250-2.
198. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care \* 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax*. 2002 Jun;57(6):540-6.

199. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med.* 1996 Jul;24(7):1125-8.
200. Tschoeke SK, Ertel W. Immunoparalysis after multiple trauma. *Injury.* 2007 Dec;38(12):1346-57.
201. Teschner E, Imhoff M. *Electrical Impedance Tomography: the realization of regional ventilation monitoring.* Lübeck: Dräger Medical GmbH; 2011.
202. Brown BH. Electrical impedance tomography (EIT): a review. *J Med Eng Technol.* 2003 May-Jun;27(3):97-108.
203. Moura FS, Aya JC, Fleury AT, Amato MB, Lima RG. Dynamic imaging in electrical impedance tomography of the human chest with online transition matrix identification. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2010 Feb;57(2):422-31.
204. Yorkey TJ, Webster JG. A comparison of impedance tomographic reconstruction algorithms. *Clin Phys Physiol Meas.* 1987;8 Suppl A:55-62.
205. Meier T, Leibecke T, Eckmann C, Gosch UW, Grossherr M, Bruch HP, Gehring H, Leonhardt S. Electrical impedance tomography: changes in distribution of pulmonary ventilation during laparoscopic surgery in a porcine model. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Aug;391(4):383-9.
206. Meier T, Luepschen H, Karsten J, Leibecke T, Grossherr M, Gehring H, Leonhardt S. Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography. *Intensive Care Med.* 2008 Mar;34(3):543-50.
207. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Jr., Bohm SH, Amato MB. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med.* 2009 Jun;35(6):1132-7.
208. Grant CA, Fraser JF, Dunster KR, Schibler A. The assessment of regional lung mechanics with electrical impedance tomography: a pilot study during recruitment manoeuvres. *Intensive Care Med.* 2009 Jan;35(1):166-70.
209. Markhorst DG, Groeneveld AB, Heethaar RM, Zonneveld E, Van Genderingen HR. Assessing effects of PEEP and global expiratory lung volume on regional electrical impedance tomography. *J Med Eng Technol.* 2009;33(4):281-7.
210. Bikker IG, Leonhardt S, Reis Miranda D, Bakker J, Gommers D. Bedside measurement of changes in lung impedance to monitor alveolar ventilation in dependent and non-dependent parts by electrical impedance tomography during a positive end-expiratory pressure trial in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care.* 2010;14(3):R100.
211. Bikker IG, Preis C, Egal M, Bakker J, Gommers D. Electrical impedance tomography measured at two thoracic levels can visualize the ventilation distribution changes at the bedside during a decremental positive end-expiratory lung pressure trial. *Crit Care.* 2011 Aug 11;15(4):R193.
212. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Carames MP, Tanaka H, Sipmann FS, Santos DC, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Apr 1;169(7):791-800.
213. Frerichs I, Dargaville PA, van Genderingen H, Morel DR, Rimensberger PC. Lung volume recruitment after surfactant administration modifies spatial distribution of ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 1;174(7):772-9.

214. Noel-Morgan J, Fantoni DT, Otsuki DA, Holms CA, Auler JO. [Changes in lung tidal distribution assessed by electrical impedance tomography in a model of hemorrhagic shock with endotoxemia and resuscitation]. *Crit Care*. 2010;14 (Suppl 1):P175.
215. Costa EL, Chaves CN, Gomes S, Beraldo MA, Volpe MS, Tucci MR, Schettino IA, Bohm SH, Carvalho CR, Tanaka H, Lima RG, Amato MB. Real-time detection of pneumothorax using electrical impedance tomography. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1230-8.
216. Fagerberg A, Sondergaard S, Karason S, Aneman A. Electrical impedance tomography and heterogeneity of pulmonary perfusion and ventilation in porcine acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Nov;53(10):1300-9.
217. Fagerberg A, Stenqvist O, Aneman A. Electrical impedance tomography applied to assess matching of pulmonary ventilation and perfusion in a porcine experimental model. *Crit Care*. 2009;13(2):R34.
218. Frerichs I, Pulletz S, Elke G, Reifferscheid F, Schadler D, Scholz J, Weiler N. Assessment of changes in distribution of lung perfusion by electrical impedance tomography. *Respiration*. 2009;77(3):282-91.
219. Maisch S, Bohm SH, Sola J, Goepfert MS, Kubitz JC, Richter HP, Ridder J, Goetz AE, Reuter DA. Heart-lung interactions measured by electrical impedance tomography. *Crit Care Med*. 2011 Sep;39(9):2173-6.
220. Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1644-55.
221. Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome pathophysiology: what we have learned from computed tomography scanning. *Curr Opin Crit Care*. 2008 Feb;14(1):64-9.
222. Gargani L, Lionetti V, Di Cristofano C, Bevilacqua G, Recchia FA, Picano E. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. *Crit Care Med*. 2007 Dec;35(12):2769-74.
223. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24.
224. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2564-75.
225. Mure M, Glenny RW, Domino KB, Hlastala MP. Pulmonary gas exchange improves in the prone position with abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1785-90.
226. Mure M, Domino KB, Lindahl SG, Hlastala MP, Altmeier WA, Glenny RW. Regional ventilation-perfusion distribution is more uniform in the prone position. *J Appl Physiol*. 2000 Mar;88(3):1076-83.
227. Altmeier WA, McKinney S, Krueger M, Glenny RW. Effect of posture on regional gas exchange in pigs. *J Appl Physiol*. 2004 Dec;97(6):2104-11.
228. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi

- N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-54.
229. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(20):2493-537.
230. Greyson CR. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Jan;63(1):81-95.
231. Guglin M, Khan H. Pulmonary hypertension in heart failure. *J Card Fail*. 2010 Jun;16(6):461-74.
232. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Pohost GM, Rosenson RS, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009 Apr 28;119(16):2250-94.
233. Parker SJ, Watkins PE. Experimental models of gram-negative sepsis. *Br J Surg*. 2001 Jan;88(1):22-30.
234. Parker SJ, Hill PF, Brown D, Kenward CE, Watkins PE. A porcine model of sepsis resulting from the combined insults of hemorrhage and peritonitis. *Shock*. 2000;13(4):291-6.
235. Meng ZH, Dyer K, Billiar TR, Twardy DJ. Essential role for IL-6 in postresuscitation inflammation in hemorrhagic shock. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001 Feb;280(2):C343-51.
236. Sondeen JL, Dubick MA, Holcomb JB, Wade CE. Uncontrolled hemorrhage differs from volume- or pressure-matched controlled hemorrhage in swine. *Shock*. 2007 Oct;28(4):426-33.
237. Lomas-Niera JL, Perl M, Chung CS, Ayala A. Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock*. 2005 Dec;24 Suppl 1:33-9.
238. Wilson M, Davis DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *J Emerg Med*. 2003 May;24(4):413-22.
239. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):98-104.
240. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *Jama*. 1998 Jan 21;279(3):217-21.

241. Rixen D, Siegel JH. Metabolic correlates of oxygen debt predict posttrauma early acute respiratory distress syndrome and the related cytokine response. *J Trauma*. 2000 Sep;49(3):392-403.
242. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975 Sep;72(9):3666-70.
243. Remick DG, Newcomb DE, Bolgos GL, Call DR. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. *Shock*. 2000 Feb;13(2):110-6.
244. Cai B, Deitch EA, Ulloa L. Novel insights for systemic inflammation in sepsis and hemorrhage. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:642462.
245. Redl H, Bahrami S. Large animal models: baboons for trauma, shock, and sepsis studies. *Shock*. 2005 Dec;24 Suppl 1:88-93.
246. Tanaka H, Igarashi T, Lefor AT, Kobayashi E. The effects of fasting and general anesthesia on serum chemistries in KCG miniature pigs. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2009 Jan;48(1):33-8.
247. Puyana JC, Soller BR, Parikh B, Heard SO. Directly measured tissue pH is an earlier indicator of splanchnic acidosis than tonometric parameters during hemorrhagic shock in swine. *Crit Care Med*. 2000 Jul;28(7):2557-62.
248. Rixen D, Siegel JH. Bench-to bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock. *Crit Care*. 2005 Oct 5;9(5):441-53.
249. Siegel JH, Fabian M, Smith JA, Kingston EP, Steele KA, Wells MR, Kaplan LJ. Oxygen debt criteria quantify the effectiveness of early partial resuscitation after hypovolemic hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2003 May;54(5):862-80; discussion 80.
250. Turnbull RG, Talbot JA, Hamilton SM. Hemodynamic changes and gut barrier function in sequential hemorrhagic and endotoxic shock. *J Trauma*. 1995 May;38(5):705-12.
251. Hines R. Right ventricular function and failure: a review. *Yale J Biol Med*. 1991 Jul-Aug;64(4):295-307.
252. Noldge GF, Priebe HJ, Geiger K. Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isoflurane-induced hypotension in the anesthetized pig. *Anesth Analg*. 1992 Nov;75(5):660-74.
253. Casserly B, Read R, Levy MM. Hemodynamic monitoring in sepsis. *Crit Care Clin*. 2009 Oct;25(4):803-23, ix.
254. Haase N, Perner A. Central venous oxygen saturation in septic shock - a marker of cardiac output, microvascular shunting and/or dysoxia? *Crit Care*. 2011 Aug 18;15(4):184.
255. Pelosi P. The forgotten sides of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2008 Feb;14(1):1-2.
256. Rivers EP. Fluid-management strategies in acute lung injury--liberal, conservative, or both? *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2598-600.
257. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344-53.

258. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology*. 2010 Apr;112(4):1023-40.
259. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis*. 2005 Feb;16(1):13-8.
260. Tavernier B, Robin E, Granet F. Inspiratory increases in systolic blood pressure ("Delta-up") and pulse pressure are not equivalent. *Anesthesiology*. 2008 Nov;109(5):934-5; author reply 5-6.
261. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, Dhainaut JF, Brunet F. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Oct;158(4):1076-81.
262. Osman D, Monnet X, Castelain V, Anguel N, Warszawski J, Teboul JL, Richard C. Incidence and prognostic value of right ventricular failure in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):69-76.
263. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology*. 2008 Apr;108(4):735-48.
264. Esmon CT. Why do animal models (sometimes) fail to mimic human sepsis? *Crit Care Med*. 2004 May;32(5 Suppl):S219-22.
265. Marshall JC, Deitch E, Moldawer LL, Opal S, Redl H, van der Poll T. Preclinical models of shock and sepsis: what can they tell us? *Shock*. 2005 Dec;24 Suppl 1:1-6.
266. Soucy DM, Sindlinger JF, Greene SP, Barber AE, Illner HP, Shires GT. Isotonic saline resuscitation in uncontrolled hemorrhage under various anesthetic conditions. *Ann Surg*. 1995 Jul;222(1):87-93.
267. Fabian TC, Croce MA, Stewart RM, Dockter ME, Proctor KG. Neutrophil CD18 expression and blockade after traumatic shock and endotoxin challenge. *Ann Surg*. 1994 Oct;220(4):552-61; discussion 61-3.
268. Puig NR, Ferrero P, Bay ML, Hidalgo G, Valenti J, Amerio N, Elena G. Effects of sevoflurane general anesthesia: immunological studies in mice. *Int Immunopharmacol*. 2002 Jan;2(1):95-104.
269. Engoren M, Habib RH. Effects of intraaortic balloon augmentation in a porcine model of endotoxemic shock. *Resuscitation*. 2004 Mar;60(3):319-26.
270. Robin E, Costecalde M, Lebuffe G, Vallet B. Clinical relevance of data from the pulmonary artery catheter. *Crit Care*. 2006;10 Suppl 3:S3.
271. Angele MK, Schneider CP, Chaudry IH. Bench-to-bedside review: latest results in hemorrhagic shock. *Crit Care*. 2008;12(4):218.