FERNANDO BLIACHERIENE

**Estudo da variação da pressão sistólica e suas
componentes como preditoras de hipovolemia em
coelhos submetidos à hemorragia e pneumoperitônio**

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

Área de Concentração: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. José Otávio Costa

Auler Junior

São Paulo

2005

Esta tese está de acordo com:

Referências: 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*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

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

*“No man is an Iland, intire of it
selfe; every man is a peece of the
Continent, a part of the maine; if a
Clod bee washed away by the Sea,
Europe is the lesse, as well as if a
Promontorie were, as well as if a
Mannor of thy friends or of thine owne
were; any mans death diminishes me,
because I am involved in Mankinde;
And therefore never send to know for
whom the bell tolls; It tolls for thee.”*

*John Donne (1572-1631)
poeta e pregador anglicano*

Dedicatória

Aos meus pais, Drs. Suzana e Valdemar Bliacheriene que souberam transmitir nossa tradição milenar, com exemplos, tornando-me capaz de escolher o caminho certo e indicá-lo aos que virão, de geração em geração (“lê dor va dor”).

A minha esposa, Dra. Ana Carla Bliacheriene, com todo o meu amor, que ao completar e somar, fazendo o caminho certo mais certo e melhor, tornou potencialidades em realidades.

A minha filha, Hannah Bliacheriene, bem-vinda!

Ao colega, Dr. Ricardo G. Esteves, amigo de todas as horas, pelos “insights” e conselhos, ao organizar o turbilhão de pensamentos no leito do rio da mente.

Agradecimentos

Ao Professor José Otávio Costa Auler Junior, pela orientação, no sentido mais amplo possível desta palavra.

A Dra. Eliana B. Fonseca, pelo grande apoio na execução dos experimentos e pela introdução no “mundo animal”.

À equipe do Laboratório de Investigação Médica 08 (LIM-08) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), nas pessoas da Dra. Denise A. Otsuki e do Sr. Gilberto Nascimento, pela presteza na execução dos experimentos.

A Dra. Sandra B. Machado e ao Dr. André G.G. Machado, pelo apoio na execução deste projeto e pelas sugestões e correções no texto final, respectivamente.

À equipe de anestesia Barreto/ Mariano (HIAE), nas pessoas do Dr. Renato M. Mariano da Costa e da Dra. Ana Lúcia B. P. Barreto, pelo apoio e tolerância.

Ao Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (IME – USP), nas

peçoas da Professora Julia Maria Pavan Soler e da Dra. Larissa Terulo Kaneko, pelo relatório de análise estatística deste projeto.

Aos funcionários da Divisão de Anestesia, pela presteza e paciência em minhas freqüentes visitas.

À FAPESP, pelo apoio financeiro ao projeto, por meio do processo de número 03/12968-8 de 24/11/03.

Sumário

	PAG.
Lista de siglas e abreviaturas.....	
Lista de símbolos.....	
Lista da Tabelas.....	
Lista de Figuras.....	
Resumo.....	
Summary.....	
1. INTRODUÇÃO.....	2
2. OBJETIVOS.....	7
2.1. Geral.....	7
2.2. Específicos.....	7
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
3.1. Variação da pressão sistólica.....	10
3.2. Pneumoperitônio.....	21
4. MÉTODOS.....	29
4.1 Projeto piloto.....	29
4.2 Animais.....	30
4.3 Desenho do estudo.....	31
4.4 Preparo.....	32
4.5 Anestesia.....	33
4.6 Variação da pressão sistólica e suas componentes.....	35
4.7 Pneumoperitônio e hemorragia.....	38
4.8 Análise e registro de dados.....	38
4.9 Análise estatística.....	42

4.10.	Final do experimento.....	42
5.	RESULTADOS.....	44
5.1.	Análise estatística descritiva.....	46
5.2	Análise estatística inferencial.....	65
5.2.1.	Análise da variação da pressão sistólica.....	66
5.2.2.	Análise da proporção da variação da pressão sistólica.....	69
5.2.3.	Análise da proporção de Delta Down.....	71
5.2.4.	Análise de Delta Down.....	75
5.3	Conclusão da análise estatística.....	77
6.	DISCUSSÃO.....	79
6.1	Modelo experimental utilizado.....	80
6.2	Considerações iniciais sobre os resultados.....	81
6.3	Variação da pressão sistólica, suas componentes e pneumoperitônio.....	84
6.4	Variação da pressão sistólica, suas componentes, pneumoperitônio e hemorragia.....	86
6.5	Limitações.....	87
6.6	Resultados discrepantes.....	93
6.7	Considerações finais.....	94
7	CONCLUSÕES.....	96
8	ANEXO.....	99
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	111
10	BIBLIOGRAFIA CONSULTADA.....	130

Lista de Siglas e Abreviaturas

ANOVA	“analysis of variance” (análise de variância)
BE	“base excess” (excesso de bases)
Bpm	batimentos por minuto
CAM	concentração alveolar mínima
DC	débito cardíaco
EtCO ₂	“end-tidal CO ₂ ” (gás carbônico ao final da expiração)
ETE	ecocardiograma transesofágico
FC	freqüência cardíaca
FeO ₂	fração expirada de oxigênio
FiO ₂	fração inspirada de oxigênio
FR	freqüência respiratória
Ht	hematócrito
IC	índice cardíaco
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
LVEDA	“left ventricle end-diastolic área” (área diastólica final de ventrículo esquerdo)
Pabd	pressão abdominal
PaCO ₂	pressão arterial de gás carbônico
PAD	pressão de átrio direito
PAM	pressão arterial média

PaO ₂	pressão arterial de oxigênio
PAP	pressão de artéria pulmonar
Papn.	pressão de apnéia
Paw	“airway pressure” (pressão de vias aéreas)
PCV	“pressure-controlled ventilation” (ventilação controlada a pressão)
PIT	pressão intratorácica
POAP	pressão de oclusão de artéria pulmonar
PP	pneumoperitônio
PVC	pressão venosa central
rpm	respirações por minuto
RV	retorno venoso
RVP	resistência vascular pulmonar
RVS	resistência vascular sistêmica
VC	volume corrente
VCV	“volume-controlled ventilation” (ventilação controlada a volume)
VD	ventrículo direito
VDFVE	volume diastólico final de ventrículo esquerdo
VE	ventrículo esquerdo
VPP	variação da pressão de pulso
VPS	variação da pressão sistólica
VS	volume sistólico
VVS	variação do volume sistólico

Lista de Símbolos

cm.H ₂ O	centímetros de água
g	gramas
HCO ₃ ⁻	bicarbonato
K ⁺	potássio
mg.kg ⁻¹	miligramas por kilo de peso
ml	mililitros
ml.kg ⁻¹	mililitros por kilo de peso
ml.kg ⁻¹ .h	mililitros por hora por kilo de
peso	
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
mmol.L ⁻¹	milimols por litro
Na ⁺	sódio

Lista de Figuras

PAG

- Figura 1. Representação esquemática (A) dos fenômenos fisiológicos gerados pela variação respiratória, na respiração mecânica com pressão positiva, resultando na variação de pressão arterial. Em (B), representação fotográfica de curvas adquiridas “on line”, durante realização do experimento, a saber: curva de pressão de vias aéreas em cmH₂O (curva vermelha) e de pressão arterial em mmHg (curva amarela). Estas curvas representam a captação de sinais biológicos pelo fisiógrafo, transformado em sinais analógicos e depois digitais pelo microcomputador. Também demonstram a repercussão da pressão positiva em vias aéreas pela variação da pressão arterial.....
- 13
- Figura 2. Representação esquemática da curva de “Frank-Starling”. Os ventrículos são mais sensíveis a alterações de pré-carga quando operam na parte inclinada da curva (A) que na porção plana (B).....
- 14
- Figura 3. Desenho do estudo mostrando o delineamento experimental, incluindo as intervenções impostas ao animal com os respectivos intervalos. Em T1 (tempo 1), foram realizadas as medidas após vinte minutos de estabilização seguidos do preparo. Em T2 (tempo 2) novas medidas foram realizadas após a instalação gradual do pneumoperitônio durante dez minutos, seguido de vinte minutos de estabilização. A seguir, foi provocada hemorragia de 20 % da volemia estimada de

cada animal, durante dez minutos, seguida de vinte minutos de estabilização, na vigência de pneumoperitônio, quando foram feitas as medidas do T3 (tempo 3). Por fim, desinsuflado o pneumoperitônio, o sangue retirado foi repostado em um período de dez minutos e, após mais dez minutos de estabilização, foram feitas as medidas do T4 (tempo 4). Entende-se por medidas: sinais vitais, gasometrias arteriais, valores da variação da pressão sistólica, Delta Up e Delta Down.....

31

Figura 4. Visão geral do laboratório durante o experimento mostrando fisiógrafo, aparelho de anestesia, sistema de monitorização modular, ecocardiógrafo, bombas de infusão e ao centro bancada com coelho ao final do preparo para dar início ao experimento.....

34

Figura 5A. Representação fotográfica da tela do computador, mostrando quatro curvas obtidas durante a realização dos experimentos a saber: curva de pressão de vias aéreas (em cmH₂O, cor vermelha), de pressão arterial (em mmHg, cor amarela), de fluxo de gases em vias aéreas (em L/min, cor verde) e de volume corrente (em ml, cor azul). Esta tela mostra a aquisição destas variáveis em cinco ciclos respiratórios completos sob ventilação mecânica com pressão positiva, seguido do período de apnéia de dez segundos para se obter a pressão sistólica de referência e se decompor a VPS em suas duas componentes, Delta Down e Delta Up.....

36

Figura 5B. Representação fotográfica da tela de computador, mostrando análise de curva de pressão arterial, após sua aquisição “on line”, quando se calcula por meio de cursor na tela a diferença entre a pressão sistólica máxima e

mínima de um ciclo respiratório mecânico isolado, chamada de variação de pressão sistólica, e suas componentes, ao utilizar a pressão sistólica de apnéia como referência. Assim, a diferença entre a pressão sistólica máxima e a sistólica de apnéia corresponderia à componente Delta Up enquanto que a diferença entre a pressão sistólica de apnéia e a pressão sistólica mínima corresponderia à componente Delta Down.....

37

Figura 6. Representação fotográfica do fisiógrafo em funcionamento durante experimento no laboratório. No canto direito inferior da foto, encontram-se os transdutores de pressão que recebem os sinais biológicos diretamente do animal por extensões, que no caso específico da pressão arterial está preenchido com solução salina e de ar nas demais extensões. O tamanho e posicionamento destas extensões foram os mesmos em todos os animais para padronização dos experimentos. A seguir, os sinais biológicos são transformados em sinais elétricos e encaminhados ao microcomputador. Este, por sua vez, os transforma em sinais analógicos e digitais para registro e armazenamento, e posterior análise por seus programas. O fisiógrafo possui módulos de calibrações, que eram aferidos com manômetro de mercúrio a intervalos regulares por profissional autorizado. Opcionalmente, podia ser feito o registro das curvas em papel próprio.....

40

Figura 7. Perfis individuais das respostas do animal 1.....

47

Figura 8. Perfis individuais das respostas do animal 2.....

48

Figura 9. Perfis individuais das respostas do animal 3.....

48

Figura 10.	Perfis individuais das respostas do animal 4.....	49
Figura 11.	Perfis individuais das respostas do animal 5.....	49
Figura 12.	Perfis individuais das respostas do animal 6.....	50
Figura 13.	Perfis individuais das respostas do animal 7.....	50
Figura 14.	Perfis individuais das respostas do animal 8.....	51
Figura 15.	Perfis individuais das respostas do animal 9.....	51
Figura 16.	Perfis individuais das respostas do animal 10.....	52
Figura 17.	Perfis individuais das respostas do animal 11.....	52
Figura 18.	Perfil médio das respostas da VPS e de suas componentes com indicação dos erros padrão.....	53
Figura 19.	“Boxplot” de Delta Up e Delta Down para cada tempo. Demonstra a maior variabilidade de respostas de Delta Down em todos os tempos em relação a Delta Up.	54
Figura 20.	Gráfico de % Down (Delta Down/VPS) médio para os quatro tratamentos.....	56
Figura 21.	VPS (mmHg) médio nos quatro tratamentos.....	56
Figura 22.	Diagrama de dispersão da proporção dos componentes da VPS para o tratamento basal (T1).....	57
Figura 23.	Diagrama de dispersão da proporção dos componentes da VPS para o tratamento com pneumoperitônio (T2).....	58
Figura 24.	Diagrama de dispersão da proporção dos componentes da VPS para o tratamento com pneumoperitônio e hemorragia (T3).....	58
Figura 25.	Diagrama de dispersão da proporção dos componentes da VPS para o tratamento final (T4).....	59
Figura 26.	Perfil médio das respostas da %VPS com indicação dos erros padrão.....	

		60
Figura 27.	“Boxplot” de volume minuto (ml/min) para cada tratamento.....	62
Figura 28.	“Boxplot” de hematócrito (%) para cada tratamento.....	63
Figura 29.	“Boxplot” de HCO_3^- (mmol/l) para cada tratamento.....	63
Figura 30.	“Boxplot” de complacência (ml/cmH ₂ O) para cada tratamento.....	64
Figura 31.	“Boxplot” da PaCO_2 (mmHg) para cada tempo.....	64
Figura 32.	Análise de resíduos da VPS.....	68
Figura 33.	Análise de resíduos da %VPS.....	71
Figura 34.	Análise de resíduos de %Down.....	72

Lista de Tabelas

	PAG.
Tabela 1. Resultados.....	44
Tabela 2. Estatísticas descritivas da VPS, Delta Up e Delta Down (em mmHg) segundo os tratamentos.....	54
Tabela 3. Estatísticas descritivas de % Down e %VPS segundo os tratamentos	60
Tabela 4. Coeficientes de correlação da VPS entre os tempos.....	61
Tabela 5. Coeficientes de correlação de Delta Up entre os tempos.....	61
Tabela 6. Coeficientes de correlação de Delta Down entre os tempos...	61
Tabela 7. Coeficientes de correlação entre Delta Up e Delta Down.....	61
Tabela 8. Tabela de ANOVA para a VPS.....	67
Tabela 9. Teste para a diferença de médias da VPS.....	67
Tabela 10. Intervalo de confiança da VPS média para cada tempo.....	67
Tabela 11. Tabela de ANOVA da VPS (T1=T4).....	69
Tabela 12. Teste para a diferença de médias da VPS (T1=T4).....	69
Tabela 13. Intervalo de confiança da VPS média para cada tempo (T1=T4).....	69
Tabela 14. Tabela de ANOVA da % VPS.....	70
Tabela 15. Teste para a diferença de médias da %VPS.....	70
Tabela 16. Intervalo de confiança da %VPS média para cada tempo.....	71
Tabela 17. Teste para a diferença de médias de % Down.....	73
Tabela 18. Tabela de ANOVA de % Down (T1=T3=T4).....	74
Tabela 19. Teste para a diferença de médias para % Down (T1=T3=T4).	74

Tabela 20.	Intervalo de confiança de % Down médio para cada tempo (T1=T3=T4).....	74
Tabela 21.	Tabela de ANOVA de Delta Down (mmHg).....	75
Tabela 22.	Teste para a diferença de médias para Delta Down.....	76
Tabela 23.	Intervalo de confiança de Delta Down médio para cada tempo.....	76
Tabela 24.	Tabela de ANOVA para Delta Down (T1= T2=T4).....	76
Tabela 25.	Teste para a diferença de médias de Delta Down (T1= T2=T4).....	76

Resumo

Bliacheriene F. Estudo da variação da pressão sistólica e suas componentes como preditores de hipovolemia em coelhos submetidos à hemorragia e pneumoperitônio [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.130p.

INTRODUÇÃO: A variação da pressão sistólica e suas componentes têm sido mostradas como parâmetros úteis na análise hemodinâmica. O pneumoperitônio por insuflação de gás carbônico é largamente utilizado para procedimentos laparoscópicos. Eventualmente, alterações hemodinâmicas significativas podem ocorrer, tais como hemorragia. O objetivo deste estudo foi investigar a variação da pressão sistólica em coelhos submetidos à hemorragia e pneumoperitônio. **MÉTODOS:** Onze coelhos do sexo feminino, pesando de 2,5 a 3,0 Kg, sob anestesia geral, foram estudados. A variação da pressão sistólica e suas componentes, os sinais vitais e gasometrias arteriais foram medidas em quatro diferentes tratamentos: basal (T1), após instalação de pneumoperitônio de 10 mmHg (T2), após a realização de hemorragia controlada de 20% da volemia estimada sob pneumoperitônio de 10 mmHg (T3) e após retransusão deste volume, sem pneumoperitônio (T4). A variação da pressão sistólica foi medida como a média da diferença entre a pressão arterial sistólica máxima e mínima durante cinco ciclos respiratórios consecutivos. Suas componentes, Delta Up e Delta Down, foram calculadas com base na pressão arterial sistólica após um período de apnéia de dez segundos. Os dados foram apresentados como a média $\pm$ desvio padrão e considerados significativos quando $p < 0.05$. **RESULTADOS:** A variação da pressão sistólica e suas componentes apresentaram um comportamento específico em relação a cada tratamento que cada animal fora submetido. Foi observada uma predominância de Delta Down durante todo o experimento. Uma vez instalado o pneumoperitônio, a variação da pressão sistólica variou significativamente ($8,5 \pm 1,6$ to $13,3 \pm 2,6$), baseado no aumento de Delta Up ($2,0 \pm 1,0$ to $6,7 \pm 2,1$) enquanto Delta Down permaneceu

constante ($6,4 \pm 1,6$ to $6,6 \pm 3,3$). No tratamento seguinte, sob hemorragia e pneumoperitônio (T3), a variação da pressão sistólica aumentou ainda mais ($19,9 \pm 3,7$), mas agora às custas do aumento de Delta Down ($6,6 \pm 3,3$ to $14,0 \pm 4,9$), enquanto Delta Up manteve-se em seus níveis prévios ($5,9 \pm 1,6$). Ao final, de volta às condições basais, não se observou nenhuma alteração na variação da pressão sistólica ($9,0 \pm 1,9$), Delta Up ($3,0 \pm 1,4$) e Delta Down ($5,9 \pm 2,5$) quando comparados aos valores iniciais. Não houve alteração na frequência cardíaca durante todo o experimento. Houve um incremento significativo na pressão arterial média quando o pneumoperitônio foi instalado e manteve-se nestes níveis até o final do experimento. Durante os tratamentos com pneumoperitônio houve diminuição significativa na complacência respiratória e incremento na pressão parcial arterial de gás carbônico. Nenhuma alteração no pH e pressão parcial arterial de oxigênio foi detectada em qualquer momento. Quanto aos parâmetros respiratórios, a pressão de pico inspiratório aumentou durante o tratamento com pneumoperitônio, assim como a frequência respiratória, e não houve alteração no volume corrente. O hematócrito diminuiu significativamente quando a hemorragia foi provocada, mas permaneceu nestes níveis até o final do experimento, mesmo após a reposição do sangue retirado previamente. CONCLUSÃO: A variação da pressão sistólica e suas componentes mostraram ser ferramentas úteis como preditores de hipovolemia em coelhos submetidos à hemorragia e pneumoperitônio.

Descritores: Monitorização Fisiológica, Pressão Arterial, Hipovolemia, Hemorragia, Pneumoperitônio, Coelhos, Laparoscopia.

Summary

Bliacheriene F. Study on systolic pressure variation and its components as predictors of hypovolemia in rabbits submitted to hemorrhage and pneumoperitoneum [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005.130p.

BACKGROUND: Systolic pressure variation and its components have been shown to be valuable tools for hemodynamic analysis. Pneumoperitoneum, through CO₂ insufflation, is widely used for laparoscopic procedures. Eventually, significant hemodynamic changes could occur such as hemorrhage. The aim of this study was to investigate systolic pressure variation in rabbits submitted to hemorrhage and pneumoperitoneum. **METHODS:** Eleven female rabbits, weighing 2.5 to 3.0Kg, under general anesthesia, were studied. Systolic pressure variation and its components, vital signs and arterial blood gases were measured at four treatments: baseline (T1), after 10mmHg pneumoperitoneum (T2), after controlled hemorrhage of 20% of the estimated volemia under 10 mmHg pneumoperitoneum (T3) and after retransfusion of this volume with no pneumoperitoneum (T4). Systolic pressure variation was measured as the mean difference between the maximum and the minimum systolic blood pressure over five consecutive breaths. Its components, Delta Up and Delta Down, were measured based on an apneic systolic blood pressure (over 10s). Data was presented as mean $\pm$ standard deviation and considered significant when $p < 0.05$. **RESULTS:** Systolic pressure variation and its components presented a specific behavior related to each treatment that any animal was submitted. It was observed a Delta Down predominance through all the experiment. Once the pneumoperitoneum (T2) was installed, systolic pressure variation changed significantly (8.5 ± 1.6 to 13.3 ± 2.6) based on a Delta Up increase (2.0 ± 1.0 to 6.7 ± 2.1) while Delta Down stand steady (6.4 ± 1.6 to 6.6 ± 3.3). In the next treatment, under hemorrhage and pneumoperitoneum (T3), systolic pressure variation increased even more

(19.9 ± 3.7), but now based on a Delta Down increase (6.6 ± 3.3 to 14.0 ± 4.9), while Delta Up maintained at the previous level (5.9 ± 1.6). At the end, back to basal conditions, there were no changes observed in systolic pressure variation (9.0 ± 1.9), Delta Up (3.0 ± 1.4) and Delta Down (5.9 ± 2.5) when compared to baseline values. There was no change observed in heart rate during all the experiment. There was a significant increase in the mean arterial pressure when the pneumoperitoneum was installed and it has maintained at this level until the end of the experiment. During pneumoperitoneum, there was a significant decrease in the respiratory compliance and an increase in PaCO_2 . No changes in pH and PaO_2 were observed at any time. As for respiratory parameters, the inspiratory peak pressure and respiratory rate increased during pneumoperitoneum, and there was no change in tidal volume. Hematocrit decreased significantly when hemorrhage was provoked but remained at this level until the end of the experiment even after the blood shed was re-infused. **CONCLUSION:** Systolic pressure variation and its components were shown to be valuable tools as predictors of hypovolemia in rabbits submitted to hemorrhage and pneumoperitoneum.

KEYWORDS: Physiologic Monitoring, Blood Pressure, Hypovolemia, Hemorrhage, Pneumoperitoneum, Rabbits, Laparoscopy.

1. INTRODUÇÃO

A precisão e complexidade dos monitores, assim como sua facilidade e rapidez na produção de informações sobre distúrbios hemodinâmicos, devem ser ponderadas ⁽¹⁾, já que a população envolvida nas práticas da Anestesiologia e Terapia Intensiva é heterogênea clinicamente e submetida aos mais variados procedimentos, como o pneumoperitônio, por exemplo, estimulando a formulação de novas idéias e motivando pesquisas nesta área do conhecimento.

A pesquisa de novas classes de monitores hemodinâmicos é justificável, na medida em que ferramentas estabelecidas no uso cotidiano em unidades de terapia intensiva e centros cirúrgicos, como os cateteres de artéria pulmonar⁽²⁻⁶⁾ e de átrio direito⁽⁷⁻⁹⁾, foram objeto de estudos inconclusivos quanto ao benefício de suas aplicações. Um trabalho⁽¹⁰⁾ que analisou criticamente publicações coletadas no “Medline” de 1966 a 2000 sobre reposição volêmica em pacientes graves, concluiu que os monitores de enchimento cardíaco (estáticos) falharam na avaliação hemodinâmica quanto ao benefício ou não de receber reposição volêmica, e também que os novos monitores (dinâmicos) poderiam eventualmente substituí-los.

Ademais, a determinação da causa da instabilidade hemodinâmica em pacientes em estado crítico permanece um desafio para anesthesiologistas e intensivistas, sobretudo em situações propícias ao surgimento de interferências nos parâmetros obtidos de forma estática. Estes monitores estão sujeitos a falhas, o que faz a variação da pressão sistólica ser indicada como uma ferramenta alternativa na avaliação hemodinâmica destes pacientes. A determinação do estado volêmico do indivíduo e, mais recentemente, da possibilidade de responder positivamente – com aumento do débito cardíaco e melhor oxigenação tecidual – à reposição de fluidos é a informação que se procura quando da avaliação hemodinâmica de pacientes em estado crítico. Permanece, assim, a busca de um monitor hemodinâmico que forneça esta informação de maneira mais precisa, atendendo à heterogeneidade dos pacientes e dos procedimentos a que são submetidos.

Muitos mecanismos podem gerar comprometimento hemodinâmico em um indivíduo, como o seqüestro para o terceiro espaço e a vasodilatação por infecção, mas a hipovolemia causada por hemorragia tem grande destaque, principalmente na população de pacientes cirúrgicos. Tanto como pré-condição do indivíduo que vai ser submetido a uma cirurgia, como no caso de pacientes traumatizados, quanto como evento inerente ao próprio procedimento, a hemorragia que leva à hipovolemia é um dos principais mecanismos causadores de instabilidade hemodinâmica.

Além disso surgem novas modalidades cirúrgicas que impõe novos desafios à monitorização hemodinâmica. A instalação de

pneumoperitônio por gás carbônico é prática corrente na metodologia das cirurgias videolaparoscópicas. Este tipo de operação tornou-se popular em virtude de suas vantagens significativas como, por exemplo, menor dor no período pós-operatório, além de tempo de internação hospitalar e retorno precoce às atividades regulares, ou seja, menor número de eventos adversos em geral^(11, 12). No entanto, a pressão gerada pelo pneumoperitônio e a absorção de CO₂ costumam causar distúrbios hemodinâmicos significativos^(13, 14), tais como aumento da pressão arterial média, resistência vascular sistêmica e pulmonar, pressão venosa central e de artéria pulmonar, além de diminuição do retorno venoso, volume sistólico e débito cardíaco.

A videolaparoscopia ganhou impulso com procedimentos ginecológicos, geralmente realizados em pacientes jovens e saudáveis, relacionados ao sistema cardiovascular. Com o passar do tempo este procedimento estendeu-se, abrangendo pacientes com amplo espectro etário e com presença de co-morbidades. Também esta técnica cirúrgica tornou-se mais complexa e sofisticada, com objetivos mais pretensiosos e com potencial aumento do risco cirúrgico⁽¹⁵⁾. O risco aumenta por diversos motivos, mas a alteração hemodinâmica por hipovolemia se destaca, tanto pelo aumento da pressão abdominal, que compromete o desempenho cardiovascular, quanto pela possibilidade de hemorragia, como evento inerente à cirurgia ou como condição prévia do indivíduo. Dessa forma, explica-se porque o monitoramento hemodinâmico condizente com o cenário descrito tornou-se obrigatório.

As condições peculiares que o pneumoperitônio proporciona, pelo aumento da pressão abdominal e transpulmonar, podem interferir na análise das informações fornecidas por parâmetros considerados estáticos, como a pressão venosa central (PVC)⁽¹⁶⁾ e de capilar pulmonar (PCP)⁽¹⁷⁾. O ecocardiograma transesofágico (ETE) poderia fornecer uma análise mais completa, em conjunto com a mensuração da PVC e PCP; porém, não são práticas corriqueiras na quase totalidade das operações sob laparoscopia. Esta dificuldade na monitorização pode comprometer a detecção precoce da hipovolemia, causada por hemorragia, por exemplo, mascarando seus efeitos deletérios na oxigenação tecidual.

Neste sentido, a monitorização de parâmetros considerados dinâmicos ao avaliar a volemia, como a variação da pressão sistólica (VPS), cresce em interesse, tanto pela possibilidade de maior precisão nas informações fornecidas como pela facilidade em obtê-las. A idéia de utilizar a VPS e suas componentes como preditoras de hipovolemia em modelo experimental de hemorragia e pneumoperitônio foi testada neste estudo.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

- Estabelecer um modelo experimental em coelhos submetidos a pneumoperitônio e hemorragia para avaliação da VPS e suas componentes, Delta Up e Delta Down.

2.2. Específicos

- Estudar a variação da pressão sistólica e suas componentes, Delta Up e Delta Down como preditoras de hipovolemia em coelhos submetidos à hemorragia na vigência de pneumoperitônio;
- Observar o comportamento da VPS e suas componentes em coelhos submetidos a pneumoperitônio;

- Observar o comportamento da VPS e suas componentes em coelhos submetidos a pneumoperitônio e hemorragia;
- Avaliar se estes parâmetros são preditores ou não de hipovolemia absoluta nestas condições;
- Observar o comportamento da VPS e suas componentes em coelhos após um período de sessenta minutos de pneumoperitônio e hemorragia seguida de reposição de sangue.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Variação da pressão sistólica

A variação da pressão sistólica pertence à classe de parâmetros considerados funcionais ou dinâmicos. Em 1978⁽¹⁸⁾, foi sugerida pela primeira vez a avaliação do estado volêmico de pacientes com a VPS, a partir da observação de Massumi et al.⁽¹⁹⁾ (1973). Naquela ocasião, esses autores relataram o aumento da pressão arterial na fase inspiratória seguido de diminuição na expiração, fenômeno que denominaram pulso paradoxal reverso, em três situações clínicas diversas, sob ventilação mecânica: estenose subaórtica hipertrófica idiopática, ritmos ventriculares com dissociação atrioventricular e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) grave. Chamou-lhes a atenção por ter ocorrido o inverso do pulso paradoxal clássico descrito por Kussmaul⁽²⁰⁾ na pericardite constrictiva.

As ocorrências fisiológicas que determinam a variação da pressão arterial pela variação respiratória decorrem da ação da insuflação pulmonar no volume sistólico (VS) do ventrículo esquerdo⁽²¹⁾. Foi observado que, durante a ventilação mecânica, ocorrem mudanças cíclicas do fluxo sanguíneo, sendo que na inspiração há diminuição no fluxo da veia cava,

depois da artéria pulmonar e, por último, na aorta ⁽²²⁾. Isto está relacionado ao aumento da pressão de átrio direito (PAD) ^(23, 24) e redução do fluxo de sangue da veia cava pelo aumento inspiratório na pressão pleural ⁽²⁵⁻²⁸⁾, diminuindo a pré-carga do ventrículo direito. Também ocorre o aumento da pós-carga do ventrículo direito pelo aumento do gradiente de pressão transpulmonar ⁽²⁹⁾, gerado pelo maior aumento na pressão alveolar em relação ao aumento da pressão pleural ⁽³⁰⁾. Este jogo de pressão resulta na diminuição do débito do ventrículo direito, que está no seu nível mínimo no final do período inspiratório ⁽³¹⁻³³⁾. A diminuição no retorno venoso seria o principal mecanismo de diminuição no débito do ventrículo direito ⁽³⁴⁾. Ocorre simultaneamente o aumento da pré-carga do ventrículo esquerdo, pelo gradiente transpulmonar (Alveolar-Pleural), fazendo com que o sangue seja expelido dos capilares para o interior do átrio esquerdo ^(35, 36). Também observa-se diminuição da pós-carga do ventrículo esquerdo, uma vez que a pressão positiva pleural aumenta a pressão extracardíaca sistólica e diminui a pressão intracardíaca sistólica pela redução do volume sangüíneo torácico ⁽³⁷⁻³⁹⁾. A diminuição no débito do ventrículo direito leva à redução do enchimento do ventrículo esquerdo após um atraso de cerca de 2 a 3 batimentos cardíacos em virtude do tempo longo de trânsito pulmonar ⁽⁴⁰⁾. Portanto, após uma elevação no volume ejetado, a redução no enchimento do ventrículo esquerdo leva à diminuição do volume sistólico, atingindo seu nível mínimo ao final da expiração. Em resumo, o volume sistólico do ventrículo esquerdo aumenta durante o início da inspiração pelo aumento da pré-carga deste ventrículo, enquanto a pós-carga diminui. Neste mesmo

tempo, o volume sistólico do ventrículo direito diminui durante a inspiração conseqüente ao aumento da pós-carga e redução da pré-carga. Após um pequeno atraso, este processo é estendido ao ventrículo esquerdo, com redução do volume sistólico e, como resultado, da pressão arterial (Figura 1).

Figura 1. Representação esquemática (A) dos fenômenos fisiológicos gerados pela variação respiratória, na respiração mecânica com pressão positiva, resultando na variação de pressão arterial. Em (B), representação fotográfica de curvas adquiridas "on line", durante realização do experimento, a saber: curva de pressão de vias aéreas em cmH₂O (curva vermelha) e de pressão arterial em mmHg (curva amarela). Estas curvas representam a captação de sinais biológicos pelo fisiógrafo, transformado em sinais analógicos e depois digitais pelo microcomputador. Também demonstram a repercussão da pressão positiva em vias aéreas pela variação da pressão arterial.

As variações da pressão arterial durante o ciclo respiratório sofrem influência do estado volêmico. Na hipovolemia estas variações são acentuadas em virtude da veia cava ser mais compressível ao aumento da pressão pleural, fenômeno este atenuado com administração de líquidos ^(25, 27, 41). Além disso, na hipovolemia o aumento da pressão de átrio direito pode ser maior pelo fato deste átrio estar mais vazio e mais complacente, gerando uma variação maior ^(8, 42). Também, na hipovolemia, os desajustes na relação ventilação/perfusão (V/Q) se acentuam, sendo o efeito da inspiração na pós-carga do ventrículo direito mais pronunciado ⁽⁴³⁾. E finalmente, os ventrículos são mais sensíveis a alterações de pré-carga quando operam na parte inclinada da curva de “Frank-Starling” do que na porção plana (figura 2).

Figura 2. Representação esquemática da curva de “Frank-Starling”. Os ventrículos são mais sensíveis a alterações de pré-carga quando operam na parte inclinada da curva (A) que na porção plana (B).

Isso é demonstrado claramente nas publicações citadas e comentadas a seguir. Portanto, o principal componente da maior magnitude na variação na pressão arterial na hipovolemia ⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁾ é a diminuição do débito de ventrículo esquerdo na expiração que se segue à diminuição do débito de ventrículo direito na inspiração. Na hipervolemia, estes mecanismos são antagônicos e o principal mecanismo da menor variação da pressão sistólica é o aumento do débito de ventrículo esquerdo na expiração.

O primeiro método proposto para analisar as variações de pressão sistólica induzidas pela ventilação mecânica com pressão positiva foi o cálculo da diferença entre a pressão sistólica máxima e mínima de um ciclo respiratório isolado ⁽¹⁸⁾, denominada variação da pressão sistólica (VPS). Foi proposto por Perel et al. ⁽⁴⁹⁾ sua decomposição em duas componentes, denominadas Delta Down e Delta Up. Para isto, é necessário obter-se a pressão sistólica sem a interferência da ventilação mecânica, chamada de pressão de apnéia (Papn). Isto é feito em um período de apnéia, que consiste em uma pausa ao final da expiração ⁽⁵⁰⁾, ou considera-se a pressão sistólica logo antes da inspiração ⁽⁵¹⁾. Também é possível considerar a pressão sistólica de apnéia durante uma breve desconexão do ventilador ⁽³⁶⁾. Delta Up é calculada como a diferença entre a pressão sistólica máxima e Papn, e reflete o aumento inspiratório da pressão sistólica, resultante do aumento do volume sistólico do ventrículo esquerdo, aumento da pressão aórtica extramural ou ambos. Delta Down, por sua vez, é calculada pela diferença entre Papn e a pressão sistólica mínima. Reflete a diminuição no

volume sistólico do ventrículo esquerdo resultante da diminuição prévia do volume sistólico do ventrículo direito.

Na década de 80, foi realizada uma série de estudos experimentais que relacionaram alterações hemodinâmicas com a VPS. Perel ⁽⁴⁹⁾ et al. (1987) mostraram que a VPS é um indicador sensível de hipovolemia em cães submetidos à hemorragia, sendo superior quando comparada à pressão de artéria pulmonar e pressão venosa central. O mesmo grupo comparou pressão de artéria pulmonar, pressão venosa central e variação da pressão sistólica em dois grupos de animais submetidos à hipotensão, sendo um por infusão de nitroprussiato de sódio e outro por hemorragia, quando se observou que apenas a variação da pressão sistólica apresentou diferença significativa entre os dois grupos, mostrando sensibilidade deste parâmetro e suas componentes na hipovolemia absoluta. Outra publicação ⁽⁵²⁾ correlacionou as componentes da variação da pressão sistólica com eventos específicos: Delta Down com hipovolemia e Delta Up com insuficiência cardíaca congestiva. Duas outras publicações caracterizaram ainda mais a variação da pressão sistólica e seus significados: um que relaciona volumes correntes elevados com aumentos significativos da variação da pressão sistólica ⁽⁵³⁾ e outro que mostra o já conhecido aumento da VPS às custas do aumento em Delta Down por hemorragia, seguido de retransusão. Neste último estudo observou-se a deterioração da função ventricular esquerda comprovada por ecocardiografia e elevação de Delta Up ⁽⁵⁴⁾. No Brasil, Paiva Filho et al. ^(55, 56)

(2003) também estudando a VPS em cães, demonstraram ser esta indicador precoce de hipovolemia.

Muitos estudos clínicos também foram publicados sobre a VPS, a maioria demonstrando boa correlação com o volume diastólico final de ventrículo esquerdo (VDFVE). Coriat et al. ⁽⁵⁷⁾ (1994) observaram que a VPS fornece informação confiável, ao estimar a pré-carga em 21 pacientes submetidos a cirurgia de aorta e reposição volêmica, apresentando boa correlação com a área diastólica final e índice cardíaco obtidos por ETE. No entanto, argumentaram que a VPS seria limitada a pacientes com resistência vascular normal, fato este refutado por outras publicações ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Rooke et al. ⁽⁵¹⁾ (1995), por sua vez, observaram o efeito de hemorragia gradual e reposição de volume na VPS em 8 indivíduos sob respiração mecânica com pressão positiva e em 7 com respiração espontânea. No primeiro grupo observaram que a VPS corresponde às alterações de volemia. Porém, em virtude de curvas aberrantes, provavelmente por não controlar o volume corrente, a medida da VPS durante respiração espontânea tornou-se inviável. Também calculou a %VPS que é a normalização da VPS pela pressão sistólica correspondente de cada medida, considerada mais precisa⁽⁵⁹⁾. No entanto, não encontrou diferença significativa em relação a VPS. Ornstein et al. ⁽⁶¹⁾ também mostraram que a VPS e Delta Down correlacionaram-se com a diminuição do índice cardíaco (IC) medido pelo ecocardiograma transesofágico em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, obtendo melhor valor preditivo na diminuição de índice cardíaco em hemorragia controlada que a pressão de oclusão de artéria pulmonar

(POAP) e pressão venosa central (PVC). Tavernier et al.⁽⁶²⁾, em estudo prospectivo, avaliaram o valor preditivo de Delta Down em relação ao aumento do índice cardíaco após sobrecarga volêmica em 16 pacientes na vigência de choque séptico. Por meio da análise de ROC (“receiver-operating curve”) demonstraram que Delta Down teve maior valor preditivo em relação ao aumento do índice cardíaco do que a pressão de oclusão da artéria pulmonar e índice de área diastólica final medida por ecocardiografia⁽⁶³⁾. Também refere não ter observado diferença entre Delta Down e %Delta Down, que é a normalização pela pressão arterial sistólica correspondente àquela medida, proposta anteriormente como mais precisa⁽⁵⁹⁾. Weiss et al.⁽⁶⁴⁾ mediram a VPS em três pacientes vítimas de explosão grave, ventilados mecanicamente com altas pressões de via aérea, e concluíram ser ferramenta tão útil quanto o ecocardiograma transesofágico no diagnóstico de hipovolemia nestas condições. Stoneham⁽⁶⁵⁾ (1999) afirma, em editorial, que a VPS é subutilizada, estimulando a criação de equipamentos que incluam esta tecnologia, uma vez que é um indicador sensível e específico da volemia.

No entanto, Dalibon et al.^(50, 66), em duas publicações, obtêm resultados conflitantes. Em 1999, submeteram 18 porcos a hemorragia gradual e posterior retransusão quando concluíram que a área diastólica final do ventrículo esquerdo (LVEDA) medida pelo ecocardiograma transesofágico era a variável mais precisa para avaliação de hemorragia e a pressão de oclusão de artéria pulmonar para a retransusão. Delta Down não contribuiu com nenhuma informação adicional e foi comparável à pressão

arterial média. Em 2003, os mesmos autores avaliaram 67 pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, na maioria cardíacas, pela área diastólica final do ventrículo esquerdo medida por ecocardiograma transesofágico, VPS e Delta Down. Observaram que a variação da pressão sistólica não reflete a baixa pré-carga de ventrículo esquerdo detectada pelo ecocardiograma transesofágico. A discrepância com resultados de publicações anteriores é explicada pelo viés da seleção dos pacientes da pesquisa, já que a população estudada é heterogênea em relação à função cardiovascular e ao uso ou não de vasodilatadores. Assim, concluíram que a VPS só poderia ser usada em pacientes com boa função de ventrículo esquerdo e sem uso de vasodilatadores, fatos estes já refutados pela literatura. Em nosso meio, também em cirurgia cardíaca Carlos et al. ⁽⁶⁷⁾ concluíram que a VPS, pela sua componente Delta Down, teve grande consistência em mostrar variação da volemia após expansão com solução de amido.

A única publicação que relaciona a VPS e pneumoperitônio é de Tournadre et al. ⁽⁶⁸⁾ Neste estudo, os autores avaliaram a variação da pressão sistólica e Delta Down, pressão de oclusão de artéria pulmonar e a área diastólica final do ventrículo esquerdo, medida por ecocardiograma transtorácico em 7 porcos submetidos a pneumoperitônio e sobrecarga volêmica. Observaram aumento da VPS durante pneumoperitônio, fato este atribuído à diminuição da complacência pulmonar. Não conseguiram, porém, relacionar este aumento da VPS a nenhuma alteração volêmica, nem às variações observadas nas medidas de pressão de oclusão de artéria

pulmonar e da área diastólica final do ventrículo esquerdo. Observaram também a diminuição da VPS quando da sobrecarga volêmica, correlacionando-se agora às alterações em pressão de oclusão de artéria pulmonar e área diastólica final do ventrículo esquerdo. Ao analisar a tabela de resultados, observa-se que a VPS aumentou no pneumoperitônio às custas de Delta Up. Delta Down, por sua vez, manteve-se estável e correlacionou-se com os outros parâmetros em ambas as situações. Por isso, concluíram que as alterações na pré-carga cardíaca podem ser estimadas pela análise da VPS.

Outras publicações mais recentes mostraram resultados favoráveis à utilização de novos parâmetros considerados dinâmicos. Um deles é a variação da pressão de pulso. Ela é obtida a partir da diferença entre a pressão de pulso (pressão arterial sistólica menos a pressão arterial diastólica) máxima e mínima de um determinado ciclo respiratório, normalizada por sua média. A variação da pressão de pulso (VPP) mostrou ser superior à VPS e ambas muito mais precisas que a pressão de artéria pulmonar e pressão venosa central em prever a resposta hemodinâmica à infusão de fluidos em 21 pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca⁽⁶⁹⁾. Observou-se idêntica conclusão em pacientes em choque séptico⁽⁷⁰⁾. O mesmo autor relata em outra publicação o valor preditivo de VPP nos efeitos hemodinâmicos de PEEP e sobrecarga volêmica. A variação de volume sistólico, outro parâmetro derivado, mostrou-se de grande valor preditivo da sobrecarga volêmica em pacientes submetidos à neurocirurgia. A mesma

conclusão foi relatada em pacientes ventilados mecanicamente, em vigência de sepse ⁽⁷¹⁾.

3.2. Pneumoperitônio

O uso da laparoscopia com pneumoperitônio induzido por CO₂ tem aumentado, tornando esta técnica uma modalidade diagnóstica e terapêutica importante para os cirurgiões em geral ⁽⁷²⁾. A idéia de cirurgia minimamente invasiva leva muitos profissionais a aplicar esta técnica aos mais variados procedimentos cirúrgicos, e a pacientes nas mais diversas condições ⁽¹⁷⁾, baseados na crença que as alterações hemodinâmicas causadas pela laparoscopia seriam menos intensas que as observadas em cirurgias abertas convencionais.

Safran e Orlando (1994) ⁽¹⁴⁾, em artigo de revisão, resumiram as alterações clássicas observadas no pneumoperitônio induzido por gás carbônico: elevação da pressão arterial média, elevação da resistência vascular sistêmica, alteração no débito cardíaco, dependendo da função miocárdica prévia, resultando em manutenção ou diminuição do mesmo, elevação da resistência da veia cava inferior e elevação da frequência cardíaca. Struthers e Cuschieri ⁽⁷³⁾ ressaltam as mesmas alterações e as comparam às observadas em modelo experimental de insuficiência cardíaca. Sharm et al. ⁽⁷⁴⁾, além disso, acrescentaram a elevação da pressão venosa central e da pressão de artéria pulmonar e a diminuição do retorno venoso,

do volume sistólico e débito cardíaco. Explicam que, inicialmente, com a elevação do retorno venoso, pela compressão esplâncnica, o débito cardíaco eleva-se. Mas, a seguir, com a diminuição do retorno venoso e contratilidade miocárdica, o débito cardíaco cai, agravado pelo incremento da resistência vascular sistêmica. Estas revisões basearam-se em estudos experimentais ⁽⁷⁵⁾ e clínicos ⁽¹⁵⁾, sendo que parte deles será comentada a seguir.

Ivankovich et al. ⁽⁷⁶⁾ estudaram os efeitos cardiovasculares ocasionados pela insuflação abdominal com gás carbônico em cães. Observaram a elevação da pressão arterial média, da pressão de átrio direito, da resistência vascular sistêmica e do débito cardíaco, sendo que este último, depois de determinado intervalo de tempo, diminuiu. No entanto, fizeram ressalvas quanto à medida da pressão de átrio direito. Atentaram para o fato que, se a medissem diretamente, observariam sua elevação, mas se calculassem a pressão de átrio direito transmural, isto é, descontando a pressão pleural, observariam sua diminuição. Concluíram, então, que a pressão de átrio direito não poderia ser usada como indicador de retorno venoso por ser composta também de pressão abdominal e pressão pleural. Robotham et al. ⁽⁷⁷⁾ observaram os efeitos hemodinâmicos do aumento da pressão abdominal no desempenho ventricular esquerdo, eliminando a influência do ventrículo direito por um “bypass” em cães com tórax aberto. Concluíram que houve diminuição no desempenho de ventrículo esquerdo, não só atribuído à diminuição do desempenho do ventrículo direito, como em outros estudos, mas também ao aumento da pós-carga e à redistribuição do

débito cardíaco, em virtude da redução do aporte sangüíneo para o abdome e à elevação da posição do diafragma. Duas publicações associaram pneumoperitônio induzido por gás carbônico e hemorragia, avaliando o efeito da reposição volêmica na atenuação dos efeitos hemodinâmicos provocados pela hipovolemia em porcos, na vigência de pneumoperitônio. A primeira ⁽⁷⁸⁾ relata em um grupo a diminuição do débito cardíaco na vigência de hemorragia e piora do mesmo quando associada ao pneumoperitônio. Em outro grupo, submetido à hemorragia seguida de reposição volêmica, o débito cardíaco retorna aos valores prévios, mas piora, novamente, quando os animais são submetidos ao pneumoperitônio. Concluíram que a reposição volêmica não foi suficiente para atenuar os efeitos hemodinâmicos da hemorragia associada ao pneumoperitônio. Já Gründel et al. ⁽⁷⁹⁾ submeteram 12 porcos à hemorragia, repondo com fluidos e em seguida instalaram o pneumoperitônio. Não observaram nenhuma alteração no débito cardíaco e concluíram que, se a reposição for adequada, o pneumoperitônio não é deletério. Apontaram também que a diferença com o estudo anterior justificase pela menor pressão abdominal (12 ao invés de 15mmHg) e a utilização de solução colóide e não somente cristalóide. Duas publicações utilizaram animais em idade neonatal, na tentativa de extrapolar seus resultados para modelos pediátricos humanos. Na primeira, realizada em suínos de 14 a 19 dias, submetidos a pneumoperitônio de 15mmHg, foi observado aumento da resistência vascular sistêmica, pressão arterial média e pressão venosa central, bem como diminuição do fluxo da veia cava inferior. Quanto ao índice cardíaco, houve significativa diminuição quando ocorreu absorção do

gás carbônico, fato não observado quando controlada pelo aumento da ventilação ⁽⁸⁰⁾. Em outra publicação, realizada em ovinos de 3 a 14 dias, a distribuição do fluxo sangüíneo foi realizado com microesferas radiativas e, com o aumento da pressão abdominal a 15 mmHg, observou-se hipotensão, diminuição do débito cardíaco e do fluxo sangüíneo esplâncnico ⁽⁸¹⁾. Apenas um estudo avalia coelhos sob pneumoperitônio; porém, apenas do ponto de vista gasométrico ⁽⁸²⁾. Neste trabalho, comparando-se coelhos com e sem pneumoperitônio de 8 mmHg, observou-se aumento da PaCO₂, diminuição do pH, sem alteração da SaO₂. A associação do pneumoperitônio e avaliação da pré-carga cardíaca pela VPS, em suínos, confrontando-se com ecocardiograma transtorácico foi feita por Tournadre et al. ⁽⁶⁸⁾ Como comentado anteriormente, estes autores observaram que a componente da VPS Delta Down se correlacionou significativamente com a pressão de oclusão da artéria pulmonar e a área diastólica final de ventrículo esquerdo, quando o pneumoperitônio foi instalado e na expansão volêmica. Richard et al. ⁽⁸³⁾ consideraram que o modelo experimental com suínos não é adequado para o estudo das alterações hemodinâmicas sob pneumoperitônio em virtude do comprometimento da mecânica respiratória.

Joris et al. ⁽¹³⁾ (1993), em trabalho prospectivo, avaliaram 15 pacientes saudáveis quanto ao sistema cardiovascular com cateter de artéria pulmonar, e relataram aumento de resistência vascular sistêmica, resistência vascular pulmonar, pressão arterial média e diminuição do índice cardíaco durante o pneumoperitônio. Estas variáveis retornaram aos níveis basais após 20 a 30 minutos de pneumoperitônio, fato atribuído a vasodilatação

provocada pelo anestésico inalatório isoflurano. As alterações hemodinâmicas durante o pneumoperitônio foram atribuídas a fatores humorais e mecânicos. A elevação das pressões de enchimento atrial ocorreu por transmissão do aumento da pressão intratorácica, o que não aconteceria se o mesmo fosse subtraído do cálculo da pressão venosa central, por exemplo. Concluíram que a redução do débito cardíaco ocorreu em virtude da elevação da resistência vascular sistêmica. Safran et al. ⁽¹⁵⁾ avaliaram uma população portadora de cardiopatias sob pneumoperitônio. Obtiveram os mesmos resultados que o estudo anterior e concluíram ser seguro realizar laparoscopia em pacientes de alto risco cardiológico, quando utilizada monitoração invasiva. Hein et al. ⁽¹¹⁾ também aponta os mesmos resultados. Feig et al., tendo como base uma população com as mesmas características, verifica resultados semelhantes, porém utilizando nitroglicerina, como forma de atenuar as alterações hemodinâmicas provocadas pelo pneumoperitônio. Para atenuar respostas adversas do sistema cardiovascular ao pneumoperitônio, sugeriu-se o adequado emprego de profundidade anestésica e da reposição de fluidos ⁽⁸⁴⁾.

Foram estudadas, também, as alterações hemodinâmicas em crianças de 6 a 30 meses de idade, avaliando-se o fluxo aórtico com ecocardiograma transesofágico ⁽⁸⁵⁾. Observou-se diminuição do volume sistólico, frequência cardíaca e do fluxo aórtico, aumento da resistência vascular sistêmica e nenhuma alteração de pressão arterial média e CO₂ expirado. Concluíram que, apesar de terem ocorrido alterações

hemodinâmicas significativas, não houve maior impacto pela laparoscopia no sistema cardiovascular de crianças saudáveis.

Outras publicações estudaram a relação do pneumoperitônio com alteração das câmaras cardíacas, utilizando ecocardiograma transesofágico. Gannedahl et al. ⁽¹⁷⁾ avaliaram 8 pacientes saudáveis com ecocardiograma transesofágico e cateter de pressão de artéria pulmonar sob pneumoperitônio. Observaram que não houve alteração da função sistólica e diastólica cardíaca, que houve aumento do volume ventricular esquerdo e que os dois métodos de avaliação não se correlacionaram. Citam estudos que são contraditórios quanto ao aumento ⁽⁸⁶⁾, diminuição ^(13, 87) ou manutenção ^(88, 89) do débito cardíaco com a elevação da pressão abdominal. Já em outro estudo ⁽⁹⁰⁾, relatou-se apenas um aumento transitório inicial do volume de ventrículo esquerdo, avaliado por ecocardiograma transesofágico, em pacientes sem cardiopatias.

Estudos que utilizaram o método do corante indicador (verde indocianina) na mesma população, submetida ao mesmo procedimento cirúrgico, também foram contraditórios. Um relatou aumento do débito cardíaco apenas quando na posição de “Trendelenburg” ⁽⁹¹⁾ enquanto outro ⁽¹⁶⁾ refere não ter havido aumento em nenhum momento, concluindo que o aumento da pressão arterial média e pressão venosa central ao pneumoperitônio não estava relacionado ao aumento de débito cardíaco ou da volemia. Hofer ⁽⁹²⁾ et al, utilizando o método do duplo indicador para medir as alterações no volume sangüíneo intratorácico no pneumoperitônio e mudança de posição, observaram aumento deste volume mesmo em

cefaloactive. Com estudos prévios, apontaram como possíveis causas de diferenças a expansão da volemia antes do pneumoperitônio e a utilização de anestesia inalatória e PEEP. Consideraram que a utilização do ecocardiograma transesofágico para este fim deixa a desejar, pelas mudanças de posição e eixo cardíaco que ocorrem com o pneumoperitônio, além da dificuldade de estabelecer a projeção ecocardiográfica adequada. Quanto à diminuição do débito cardíaco, atribuíram a uma possível diminuição da contratilidade, pelo fato do aumento de volume das câmaras cardíacas colocar as fibras musculares cardíacas na parte superior da curva de “Frank-Starling”. Além disso, a compressão do coração e mediastino com o aumento significativo da pressão intratorácica também poderiam estar envolvidos.

4. MÉTODOS

4.1. Projeto piloto

Foram estudados 15 coelhos da raça Nova Zelândia, para execução do projeto piloto. Este estudo serviu para padronizar o método e estabelecer um modelo experimental de coelhos submetidos à hemorragia e pneumoperitônio com análise da VPS e suas componentes.

Durante este processo observou-se o comportamento dos animais após a medicação pré-anestésica e estabeleceram-se os acessos venosos e arteriais. Quanto à via aérea, inicialmente foi tentada a intubação orotraqueal (dois animais). No entanto, face ao insucesso nestas tentativas, foi decidido proceder-se a traqueostomia. Durante a fase inicial, observou-se, pelas gasometrias arteriais, um padrão adequado de ventilação quando utilizado o modo pressão-controlada.

Definiu-se, também, o tempo de apnéia necessário para se obter a chamada pressão de apnéia ou de referência, utilizada para decompor a VPS em suas duas componentes, bem como a maneira de fazê-lo, isto é, desconectando o ventilador. Padronizou-se o tempo dos procedimentos

realizados, como a instalação do pneumoperitônio (cinco minutos) e a realização da hemorragia controlada (dez minutos), bem como o tempo de recuperação do animal frente a estas duas agressões, trinta e vinte minutos, respectivamente, além dos períodos de estabilização após a indução (trinta minutos) e ao final do experimento (dez minutos). Esta padronização baseou-se na análise das gasometrias arteriais e da atenuação das respostas hemodinâmicas desencadeadas pelos procedimentos e agressões impostas aos animais.

Desta forma, o estudo piloto foi de suma importância para a execução do projeto propriamente dito.

4.2. Animais

Foram estudados, no Laboratório de Investigação Médica 08 (LIM 08) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), onze coelhos da raça Nova Zelândia, fêmeas, com peso variando de 2500 a 3000 g (média de $2704\text{g} \pm 127$), com idade de cerca de 6 meses, correspondendo a um adulto jovem, após aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da FMUSP, sob o protocolo nº 789/03.

4.3. Desenho do estudo

Figura 3. Desenho do estudo mostrando o delineamento experimental, incluindo as intervenções impostas ao animal com os respectivos intervalos. Em T1 (tempo 1), foram realizadas as medidas após vinte minutos de estabilização seguidos do preparo. Em T2 (tempo 2) novas medidas foram realizadas após a instalação gradual do pneumoperitônio durante dez minutos, seguido de vinte minutos de estabilização. A seguir, foi provocada hemorragia de 20 % da volemia estimada de cada animal, durante dez minutos, seguida de vinte minutos de estabilização, na vigência de pneumoperitônio, quando foram feitas as medidas do T3 (tempo 3). Por fim, desinsuflado o pneumoperitônio, o sangue retirado foi repostado em um período de dez minutos e, após mais dez minutos de estabilização, foram feitas as medidas do T4 (tempo 4). Entende-se por medidas: sinais vitais, gasometrias arteriais, valores da variação da pressão sistólica, Delta Up e Delta Down.

4.4. Preparo

Os animais chegavam ao laboratório de três a quatro dias antes do experimento para aclimatação. Na noite anterior ao experimento, não era instituído jejum em virtude do hábito da coprofagia entre os coelhos.

No dia do experimento, após exame clínico, descartaram-se aqueles que apresentaram sinais ou sintomas de doença como secreções em nariz e boca, prostração e comportamento inadequado. Os coelhos selecionados receberam como pré-anestésico acepromazina¹ (0,3 mg.kg⁻¹) e meperidina² (10 mg.kg⁻¹) por via intramuscular. Após quinze minutos, realizou-se tricotomia das faces externas das orelhas para cateterização da veia auricular direita e artéria auricular esquerda com cateter de “vialon”³ calibres 24 e 22-*gauge*, respectivamente; cateterizou-se a artéria auricular direita com cateter de “vialon” calibre 22-*gauge*; realizou-se tricotomia da cauda para colocação do sensor de oximetria de pulso do sistema de monitorização modular⁴.

Por meio do acesso venoso, foi infundida solução cristalóide salina a 0,9% de manutenção⁵, a uma taxa de 5ml.kg⁻¹.h, por bomba de infusão⁶.

Os acessos arteriais foram conectados aos transdutores de pressão do sistema de monitorização modular⁶, preenchido com solução salina heparinizada, para monitorização da pressão arterial, bem como para

¹ Acepran 0,2%® - Univet S.A., Indústria Veterinária.

² Dolosal® 100mg – Cristália, Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

³ BD Insyte™ - Becton, Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda.

⁴ Viridia CMS® - modelo M1165A/66^A, Hewlett Packard, Palo Alto, CA, EUA.

⁵ Solução Fisiológica de NaCl 0,9% - Baxter Hospitalar, Ltda.

⁶ Bomba de Infusão de Anestesia – modelo ANNE, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, EUA.

coleta de amostras de sangue, utilizadas pelo sistema de análise de gases sangüíneos e eletrólitos⁷.

4.5. Anestesia

A anestesia era induzida por via venosa com propofol⁸ em *bolus* (10mg.kg⁻¹) e mantida sob ventilação manual por uma máscara facial com oxigênio e isoflurano⁹ a uma concentração alveolar mínima igual a 1 (1 CAM). Uma vez a traqueostomia realizada, a cânula orotraqueal de 25mm de diâmetro interno sem balonete era inserida pelo orifício traqueal e fixada por ligadura cirúrgica. Era acoplado entre o intermediário da cânula e a peça em “Y”, o sensor de pressão de vias aéreas, que por sua vez, era ligado ao transdutor de pressão¹⁰. A seguir, foi administrado pancurônio¹¹ (0,1mg.kg⁻¹) e estabelecida ventilação mecânica com aparelho de anestesia¹² no modo pressão-controlada (PCV), com a frequência respiratória e pressão inspiratória ajustadas para manter PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg, sem alterar o volume corrente⁽⁵³⁾. O ventilador foi programado para gerar um volume-corrente expirado de 10ml.kg⁻¹ e monitorizado pelo pneumotacógrafo ligado em série com o sistema. A anestesia foi mantida com isoflurano a 1 CAM e oxigênio a 100%, com ‘bolus’ intermitentes de pancurônio a intervalos

⁷ Sistema de análise – modelo ABL 555, Radiometer Copenhagen, Radiometer Medical A/S, Dinamarca.

⁸ Provive 1%® -Core Healthcare Ltd, Sachara, Gujarat – India.

⁹ Forane® - Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

¹⁰ Polígrafo – modelo CL-810231, Gould Inc. Instruments Division, Cleveland, OH, EUA.

¹¹ Pancuron® - Cristália, Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

¹² Aparelho de Anestesia – modelo Cicero EM®, Dräger Medizintechnik GmbH, Lübeck, Alemanha.

regulares de sessenta minutos. A temperatura retal foi controlada, e mantida dentro da faixa normal utilizando-se colchão térmico¹³ durante todo o experimento (figura 4).

Figura 4. Visão geral do laboratório durante o experimento mostrando fisiógrafo, aparelho de anestesia, sistema de monitorização modular, ecocardiógrafo, bombas de infusão e ao centro bancada com coelho ao final do preparo para dar início ao experimento.

¹³ Colchão térmico – modelo TP-500 T/Pump, Gaymar Industries, Inc., Orchard, NY, EUA.

4.6. Variação da pressão sistólica e suas componentes

A variação da pressão sistólica foi medida como a média da diferença entre as pressões sistólica máxima e mínima durante cinco respirações consecutivas. A seguir, assim que um período de dez segundos de apnéia era feito, a pressão sistólica de apnéia era obtida e a VPS era decomposta em duas (figura 5A e 5B): a diferença entre a pressão sistólica máxima e a sistólica de apnéia corresponderia à componente Delta Up enquanto que a diferença entre a pressão sistólica de apnéia e a pressão sistólica mínima corresponderia à componente Delta Down ⁽⁴⁹⁾.

Figura 5A: Representação fotográfica da tela do computador, mostrando quatro curvas obtidas durante a realização dos experimentos a saber: curva de pressão de vias aéreas (em cmH₂O, cor vermelha), de pressão arterial (em mmHg, cor amarela), de fluxo de gases em vias aéreas (em L/min, cor verde) e de volume corrente (em ml, cor azul). Esta tela mostra a aquisição destas variáveis em cinco ciclos respiratórios completos sob ventilação mecânica com pressão positiva, seguido do período de apnéia de dez segundos para se obter a pressão sistólica de referência e se decompor a VPS em suas duas componentes, Delta Down e Delta Up.

Figura 5B: Representação fotográfica da tela de computador, mostrando análise de curva de pressão arterial, após sua aquisição “on line”, quando se calcula por meio de cursor na tela a diferença entre a pressão sistólica máxima e mínima de um ciclo respiratório mecânico isolado, chamada de variação de pressão sistólica, e suas componentes, ao utilizar a pressão sistólica de apnéia como referência. Assim, a diferença entre a pressão sistólica máxima e a sistólica de apnéia corresponderia à componente Delta Up enquanto que a diferença entre a pressão sistólica de apnéia e a pressão sistólica mínima corresponderia à componente Delta Down.

4.7. Pneumoperitônio e hemorragia

Pneumoperitônio foi realizado por insuflação manual de dióxido de carbono medicinal em cateter venoso de calibre 14 G inserido em incisão infra-umbilical. A pressão-alvo foi de 10 mmHg, monitorizada por manômetro de mercúrio ligado em série ao sistema, dispensando calibrações. Eventualmente foi necessária a complementação com insuflação de dióxido de carbono, quando a pressão abdominal abaixava dos 10 mmHg propostos.

A hemorragia foi provocada retirando-se sangue por um dos acessos arteriais, de maneira gradual e contínua em dez minutos, acondicionando-o em seringas previamente heparinizadas.

4.8. Análise e registro de dados

A VPS e suas componentes, sinais vitais e gasometrias arteriais foram medidas em quatro momentos, chamados tempos (figura 3):

- 1) Tempo basal (T1): período posterior à indução anestésica, após vinte minutos de estabilização hemodinâmica e ventilatória;
- 2) Tempo pneumoperitônio (T2): após trinta minutos do início da insuflação do pneumoperitônio de 10 mmHg;

- 3) Tempo pneumoperitônio e hemorragia (T3): após sangramento gradual e controlado, em dez minutos, de 20% da volemia estimada (70 ml.kg^{-1}) ⁽⁹³⁾, e mais vinte minutos de estabilização, mantendo o pneumoperitônio de 10 mmHg por mais estes trinta minutos;
- 4) Tempo final (T4): após desinsuflado o pneumoperitônio e a reposição do sangue retirado no tempo 3 em dez minutos, seguido de mais dez minutos de estabilização, quando as últimas medidas foram feitas.

Todos os traçados de pressão foram continuamente registrados pelo fisiógrafo⁸ (figura 6).

Figura 6. Representação fotográfica do fisiógrafo em funcionamento durante experimento no laboratório. No canto direito inferior da foto, encontram-se os transdutores de pressão que recebem os sinais biológicos diretamente do animal por extensões, que no caso específico da pressão arterial está preenchido com solução salina e de ar nas demais extensões. O tamanho e posicionamento destas extensões foram os mesmos em todos os animais para padronização dos experimentos. A seguir, os sinais biológicos são transformados em sinais elétricos e encaminhados ao microcomputador. Este, por sua vez, os transforma em sinais analógicos e digitais para registro e armazenamento, e posterior análise por seus programas. O fisiógrafo possui módulos de calibrações, que eram aferidos com manômetro de mercúrio a intervalos regulares por profissional autorizado. Opcionalmente, podia ser feito o registro das curvas em papel próprio.

O fisiógrafo ⁽⁴⁹⁾ é um equipamento que possibilita a aquisição de sinais biofísicos pelos seus transdutores e módulos, transformando-os em sinais elétricos. Estes sinais são transmitidos por cabos até um microcomputador com placa de conversão de sinais analógicos em digitais. Esta conversão é a representação numérica do sinal analógico. O sinal digitalizado pode, então, ser manipulado pelo microcomputador e seus programas, como *Excel*[®] e *BioBench*^{®14}. Todos os transdutores de pressão conectados às linhas arteriais foram calibrados na altura da linha axilar média dos animais. A frequência e ritmo cardíacos foram monitorizados por meio de cardioscópio do sistema de monitorização modular⁶.

Foram aferidos os seguintes parâmetros nos tempos supracitados: pressão arterial (PA, em mmHg), pressão de vias aéreas (Paw, em cmH₂O), frequência cardíaca (FC, em bpm), saturação de oxigênio (SpO₂, em %), temperatura retal, dióxido de carbono inspirado e exalado (CO_{2ins} e EtCO₂, em mmHg), oxigênio inspirado e exalado (FiO₂ e FeO₂, em %), concentração do isofluorano expirado (ISOexp, em %), frequência respiratória (FR, em vpm), volume corrente (VC, em ml), volume-minuto, pressão de pico inspiratório (PIP, em cmH₂O), pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂, em mmHg), pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂, em mmHg), pH sangüíneo arterial (pH), bicarbonato plasmático (HCO₃⁻, em mmol.L⁻¹), saturação arterial (SaO₂, em %), lactato (Lac, em mmol.L⁻¹), sódio (Na⁺, em mmol.L⁻¹), potássio (K⁺, em mmol.L⁻¹), excesso de bases (BE) e hematócrito

¹⁴ Bio Bench[®]- National Instruments Corp., Austin, TX, EUA.

(Ht, em %). Todos estes dados foram anotados em tabelas para análise (vide Anexo C).

4.9. Análise estatística

Todos os dados foram submetidos à análise descritiva unidimensional e análise de variância com modelos mistos e medidas repetidas. Os programas computacionais utilizados para estes propósitos foram *Microsoft Word 2000 for Windows*, *Microsoft Excel 2000 for Windows*, *Minitab* (versões 13 e 14), *SAS System para Windows V8* e R1.8. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando atingiram um valor *p* menor que 0,05. Os valores foram expressos como médias $\pm$ desvio padrão.

4.10. Final do experimento

Ao final do experimento os animais foram sacrificados, aprofundando-se a anestesia, aumentando-se a concentração de isoflurano para aproximadamente cinco CAM, por cinco minutos, seguido de injeção venosa em *bolus* de cloreto de potássio. A seguir, os animais eram encaminhados para o Setor de Coleta de Lixo Infectante da FMUSP.

5. RESULTADOS

Os principais resultados estão apresentados na tabela 1 abaixo. As tabelas com todas as variáveis anotadas durante o experimento em cada animal estão no Capítulo 8 (Anexo).

Tabela 1. Resultados.

N =11 COELHOS	BASAL (T1)	PMOP (10MMHG) (T2)	HEMORRAGIA +PMOP (T3)	FINAL (T4)
FC (bpm)	219±29	236±24	245±30	225±32
PAM (mmHg)	55±15	69±16*	62±17*	64±16*
Complacência Estática Respiratória (ml/cmH ₂ O)	2.5±0.7	1.5±0.3*	1.5±0.5*	3.0±0.8
VPS (mmHg)	8.5±1.6	13.3±2.6*	19.9±3.7*†	9.0±1.9
Delta Up (mmHg)	2.0±1.0	6.7±2.1*	5.9±1.6*	3.0±1.4
Delta Down (mmHg)	6.4±1.6	6.6±3.3	14.0±4.9*†	5.9±2.5
PH	7.43±0.04	7.40±0.04	7.37±0.04	7.45±0.04
PaCO ₂ (mmHg)	42±2	47±3*	48±3*	39±3
PaO ₂ (mmHg)	401±88	362±97	367±109	426±92
Hematócrito (%)	25.6±2.9	26.7±2.5	23.1±3.0*†	23.0±3.0*†
PIP (cmH ₂ O)	13.4±1.6	23.5±2.3*	23.4±2.0*	13.5±1.8
FR (rpm)	17.3±2.2	25.5±2.6*	24.0±3.0*	17.1±2.7
VC (ml)	32.3±5.3	34.4±5.0	32.8±6.4	33.6±5.0

FC=freqüência cardíaca, FR=freqüência respiratória, PAM=pressão arterial média, PIP=pressão inspiratória pulmonar, PMOP=pneumoperitônio. *p<0.05 versus basal; † p<0.05 versus pneumoperitônio. Dados estão expressos como média ± desvio padrão.

Observou-se durante o experimento que a frequência cardíaca manteve-se estável sem alterações significativas em qualquer um dos tempos. Quanto à pressão arterial média, houve um incremento significativo ao instalar-se o pneumoperitônio, e assim permaneceu durante todo o experimento, mesmo ao final, quando o gás carbônico era retirado do abdome do animal. Quanto à complacência estática respiratória, nos tempos em que o pneumoperitônio estava presente, observou-se que diminuiu significativamente. A análise gasométrica mostrou elevação significativa da tensão de gás carbônico arterial durante os tempos com pneumoperitônio, mas nenhuma alteração significativa de pH ou tensão de oxigênio arterial em quaisquer dos tempos. O hematócrito diminuiu, significativamente, depois de provocada a hemorragia, mas manteve-se assim até o tempo final, quando o sangue retirado anteriormente já havia sido repostado. Quanto aos parâmetros respiratórios, a pressão de pico inspiratório elevou-se significativamente nos tempos com pneumoperitônio (T2 e T3), quando a pressão intrabdominal era de 10mmHg, o volume corrente não foi alterado significativamente durante todo o experimento e a frequência respiratória foi elevada significativamente para compensar a elevação da PaCO_2 .

Em relação à VPS, suas componentes, Delta Up e Delta Down, apresentaram comportamento específico, variável conforme o momento do experimento, e com repercussão direta nos valores da VPS, uma vez que esta é resultante da somatória daquelas. Sabendo desta relação, observou-se predominância de Delta Down em todos os tempos, sendo mínima ou nula sob pneumoperitônio apenas (T2) e máxima quando a hemorragia era

provocada (T3). Quando foi instalado o pneumoperitônio, VPS elevou-se significativamente, principalmente às custas do incremento significativo de Delta Up, enquanto Delta Down permaneceu inalterado. Já quando a hemorragia foi provocada, na vigência do pneumoperitônio (T3), a VPS elevou-se significativamente tanto em relação a T2 quanto a T1 (basal), mas principalmente às custas do incremento significativo de Delta Down em relação a T2 e T1. Neste tempo (T3), Delta Up permaneceu elevado, com valores sem diferença significativa dos apresentados em T2. Ao final (T4), de volta às condições basais, não houve diferença significativa em relação ao tempo basal (T1).

5.1. Análise estatística descritiva

A análise descritiva tem como objetivo descrever e interpretar previamente o comportamento das variáveis do estudo e possíveis relações entre elas por meio de gráficos e medidas resumo ⁽⁹⁴⁾.

Para explorar o comportamento das respostas ao longo dos tempos, nas figuras 7 a 17 estão apresentados os perfis individuais das três variáveis, VPS, Delta Down e Delta Up, para os 11 coelhos. Na figura 18 são mostrados os perfis médios das respostas com os correspondentes erros padrão. O intuito em se analisar tais gráficos é o de acompanhar o comportamento e a variação das respostas ao longo (e dentro) dos tempos, além de procurar alguma possível relação de interação entre as variáveis.

Pode-se também avaliar o comportamento individual de cada animal, identificando até mesmo aqueles que apresentam respostas aberrantes em relação aos demais. Neste sentido, pode-se destacar o animal de número 3 (figura 9) cujo componente Delta Down no Tempo 2 apresenta um valor muito baixo em relação ao comportamento dos demais animais do estudo.

Figura 7. Perfis individuais das respostas do animal 1.

Figura 8. Perfis individuais das respostas do animal 2.

Figura 9. Perfis individuais das respostas do animal 3.

Figura 10. Perfis individuais das respostas do animal 4.

Figura 11. Perfis individuais das respostas do animal 5.

Figura 12. Perfis individuais das respostas do animal 6.

Figura 13. Perfis individuais das respostas do animal 7.

Figura 14. Perfis individuais das respostas do animal 8.

Figura 15. Perfis individuais das respostas do animal 9.

Figura 16. Perfis individuais das respostas do animal 10.

Figura 17. Perfis individuais das respostas do animal 11.

Figura 18. Perfil médio das respostas da VPS e de suas componentes com indicação dos erros padrão.

Estatísticas descritivas como média, mediana, primeiro e terceiro quartil, esvio padrão, mínimo e máximo, foram calculadas para cada componente (VPS, Delta Up e Delta Down) nos quatro tempos. Estes resultados encontram-se na tabela 2, pela qual pode-se dizer que, em média, nos tempos T1, T3 e T4, os valores de Delta Down contribuem mais para VPS do que o componente Delta Up. Já no Tempo 2 (pneumoperitônio), a contribuição de ambas foi semelhante. Vale destacar também que Delta Down apresentou a maior variabilidade em todos os tempos. Tal fato está ilustrado na figura 19, na qual “boxplots” são apresentados para cada uma das componentes, Delta Up e Delta Down, em cada um dos tempos.

Tabela 2. Estatísticas descritivas da VPS, Delta Up e Delta Down (em mmHg) segundo os tratamentos.

TEMPO	VARIÁVEL	MÉDIA	MEDIANA	D.P. ⁽¹⁾	MÍN.	MÁX.	Q1	Q3
1	VPS	8,47	8,2	1,61	6,3	10,6	7,0	10,2
	UP	2,05	2,0	1,04	0,6	4,2	1,1	2,7
	DOWN	6,43	6,6	1,64	2,8	8,4	5,7	7,6
2	VPS	13,29	12,9	2,64	10,0	20,0	11,5	14,0
	UP	6,66	6,1	2,07	4,5	12,2	5,5	7,1
	DOWN	6,63	6,5	3,30	0,5	13,9	4,7	8,1
3	VPS	19,93	19,3	3,68	13,3	25,9	18,1	24,2
	UP	5,94	5,9	1,65	3,2	8,4	4,5	7,3
	DOWN	13,98	12,7	4,93	6,3	21,2	10,2	20,7
4	VPS	8,98	8,2	1,93	7,2	12,6	7,5	10,0
	UP	3,04	3,0	1,40	1,2	5,9	1,8	4,0
	DOWN	5,95	6,4	2,52	1,3	9,6	4,1	8,3

⁽¹⁾ Desvio Padrão

Figura 19. “Boxplot” de Delta Up e Delta Down para cada tempo. Demonstra a maior variabilidade de respostas de Delta Down em todos os tempos em relação a Delta Up.

A VPS é a soma das outras duas componentes, ou seja, conhecendo-se o valor de duas variáveis quaisquer é possível obter-se a terceira. Com o objetivo de encontrar uma medida-resumo para os dados, algumas possibilidades foram levantadas, e uma delas foi trabalhar com a variável proporção de cada componente em relação a VPS. O intuito dessa medida-resumo foi verificar o quanto da VPS estava sendo explicado por cada uma das componentes. Além disso, deve-se considerar a restrição entre as variáveis, pois ao se constatar que a relação Delta Down/VPS foi 0,80 (isto é, Delta Down explica 80% da VPS) pode-se deduzir que a relação Delta Up/VPS foi 0,20. A Tabela 2 apresenta o valor das mesmas medidas-resumo calculadas para as demais variáveis. Na figura 20, analisando-se conjuntamente com a figura 21, observou-se como essa proporção se comportou ao longo dos quatro tempos. Na comparação das medidas Delta Down e Delta Up, as relações 75:25, 50:50, 70:30, 65:35, foram observadas, em média, para os tempos T1, T2, T3 e T4, respectivamente, indicando que, descritivamente, Delta Down apresentou maior participação na resultante VPS nos tempos T1, T3 e T4, e em T2 a contribuição de ambas as componentes foi equilibrada.

Figura 20. Gráfico de % Down (Delta Down/VPS) médio para os quatro tratamentos.

Figura 21. VPS (mmHg) médio nos quatro tratamentos.

Pode-se também analisar a contribuição de cada componente em cada um dos animais e, para isso, construiu-se para os quatro tempos o gráfico Delta Down/VPS x Delta Up/VPS (figuras 22 a 25), ilustrando a dispersão da contribuição relativa dos dois componentes para os 11 animais do estudo. Estes diagramas permitem identificar algumas respostas mais afastadas da tendência da maioria dos animais.

Figura 22. Diagrama de dispersão da proporção dos componentes da VPS para o tratamento basal (T1).

Figura 23. Diagrama de dispersão da proporção dos componentes da VPS para o tratamento com pneumoperitônio (T2).

Figura 24 Diagrama de dispersão da proporção dos componentes da VPS para o tratamento com pneumoperitônio e hemorragia (T3).

Figura 25 Diagrama de dispersão da proporção dos componentes da VPS para o tratamento final (T4).

A variável %VPS foi analisada, pois é uma medida adimensional, sugerida ⁽⁵⁹⁾ como indicador dessa variabilidade da Pressão Sistólica. Na Tabela 3, estão relacionados os valores da média, mediana, desvio padrão, mínimo, máximo, primeiro e terceiro quartis para a %VPS. Pela figura 26, observa-se que a %VPS se comportou de maneira bem semelhante a VPS ao longo dos quatro tempos.

Tabela 3. Estatísticas descritivas de % Down e %VPS segundo os tratamentos.

TEMPO	VARIÁVEL	MÉDIA	MEDIANA	D.P. ⁽¹⁾	MÍN.	MÁX.	Q1	Q3
1	%VPS	11,455	11	3,236	7	19	10	13
	% DOWN	0,76	0,8	0,14	0,4	0,9	0,7	0,9
2	%VPS	16	16	2,933	11	20	15	19
	% DOWN	0,49	0,5	0,17	0,0	0,7	0,4	0,6
3	%VPS	24,82	26	4,85	19	33	20	29
	% DOWN	0,68	0,7	0,13	0,5	0,9	0,6	0,8
4	%VPS	11,727	12	1,849	9	15	11	13
	% DOWN	0,64	0,7	0,20	0,2	0,9	0,5	0,8

⁽¹⁾ Desvio Padrão

Figura 26 Perfil médio das respostas da %VPS com indicação dos erros padrão.

Pelas correlações calculadas (Tabelas 4 a 6), observou-se valores baixos de correlação de Delta Up e Delta Down entre os tempos, o que significou que de um tempo para outro os valores dessas componentes são pouco preditivos, isto é, estão pouco correlacionados. Já para a VPS ocorreu o contrário, os valores altos indicaram que, entre os tempos, os valores desta variável estão altamente correlacionados. Ainda, pelas correlações, tem-se que para cada tempo os valores de Delta Up e Delta Down estão correlacionados negativamente (Tabela 7).

Tabela 4. Coeficientes de correlação da VPS entre os tempos.

VPS	T2	T3	T4
T1	0,54	0,32	0,03
T2	-	0,75	0,5
T3	-	-	0,23

Tabela 5. Coeficientes de correlação de Delta Up entre os tempos.

DELTA UP	T2	T3	T4
T1	0,13	0,49	0,14
T2	-	(0,15)	0,19
T3	-	-	0,01

Tabela 6. Coeficientes de correlação de Delta Down entre os tempos.

DELTA DOWN	T2	T3	T4
T1	0,06	0,36	(0,46)
T2	-	0,41	0,18
T3	--	-	(0,02)

Tabela 7. Coeficientes de correlação entre Delta Up e Delta Down.

T1	T2	T3	T4
(0,34)	(0,6)	(0,83)	(0,65)

Quanto às variáveis de controle contínuas, construiu-se um “boxplot” para cada uma delas, nos quatro tempos, com o intuito de explorar a variabilidade destas respostas entre os animais do estudo. Alguns dos resultados estão indicados nas figuras 27 a 31 e sugerem, por exemplo, que as variáveis volume-minuto e PaCO_2 não se comportam de maneira semelhante ao longo dos quatro tempos.

Figura 27. “Boxplot” de volume minuto (ml/min) para cada tratamento.

Figura 28. “Boxplot” de hematócrito (%) para cada tratamento.

Figura 29 “Boxplot” de HCO₃⁻ (mmol/l) para cada tratamento.

Figura 30. “Boxplot” de complacência (ml/cmH2O) para cada tratamento

Figura 31. “Boxplot” da PaCO₂ (mmHg) para cada tempo.

Com o objetivo de avaliar a contribuição de cada componente à VPS, realizou-se a decomposição espectral da matriz de variância e covariância das variáveis Delta Up e Delta Down para cada tempo, a fim de verificar qual das componentes respondeu mais pela variação da VPS. A decomposição espectral de uma matriz positiva definida corresponde ao cálculo de seus auto-valores e auto-vetores⁽⁹⁵⁾. Para todos os tempos, pode-se concluir que a primeira componente, sozinha, explicou grande parte da variabilidade total dos dados, isto é, 76%, 85%, 97% e 88% para T1, T2, T3 e T4, respectivamente.

Em todas as condições, a contribuição (“peso” na combinação linear) de Delta Down para a variabilidade da VPS foi superior à de Delta Up, observando, porém, que nos tempos T2 e T4 a proporção da variância devido à componente Delta Up foi um pouco maior que aquela observada em T1 e T3. Desta análise conclui-se, descritivamente, que a contribuição de Delta Down ao longo dos quatro tempos foi sempre superior à de Delta Up, sendo que em T2 a contribuição de Delta Up foi maior do que aquela obtida nos demais tempos.

5.2. Análise estatística inferencial

Por meio da análise inferencial, o objetivo foi de testar hipóteses de interesse por meio do ajuste de modelos estatísticos. Um dos interesses foi verificar como as variáveis principais se comportaram ao longo dos

tempos. Para tanto, adotou-se um modelo de efeitos mistos⁽⁹⁶⁾ apropriado para modelar medidas repetidas.

A diferença em se utilizar este modelo que considera um dos fatores (indivíduo) como efeito aleatório é que nele é possível estruturar a matriz de covariância entre tempos dentro de um mesmo indivíduo.

Sob o modelo descrito acima, realizou-se uma análise de variância das principais variáveis de interesse: VPS, %VPS, % Down e Delta Down .

Nas análises de variância que serão apresentadas a seguir, as hipóteses testadas são as seguintes:

Ho: não existe diferença entre os tempos, isto é, não existe efeito significativo de tratamento;

Ha: Existe pelo menos um tempo diferente dos demais.

5.2.1. Análise da variação da pressão sistólica

Para a VPS verificou-se (Tabela 8) que o efeito de tratamento foi significativo ($p < 0,001$). A análise de diagnóstico da qualidade de ajuste deste modelo aos dados mostrou-se satisfatória (figura 32). Para estudar o efeito de tratamento, realizaram-se testes de contrastes e calcularam-se intervalos de confiança para a média de VPS em cada tempo. Os resultados estão nas Tabelas 9 e 10. Os resultados dos testes de contrastes indicaram que a média esperada de VPS em T3 foi maior que em T2, por sua vez maior que

aquelas em T1 e T4, sendo que entre estas duas últimas não foi possível encontrar diferenças significativas.

Tabela 8. Tabela de ANOVA para a VPS.

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Soma de Quadrados	Quadrado Médio Residual	Valor F	Valor P
Tratamento	3	927,01	309,002	75,67	0,001
Individual	10	145,96	14,596	3,57	0,003
Erro	30	122,51	4,084	-	-
TOTAL	43	1195,48	-	-	-

NOTA: S = 2,02080, quadrado residual (R-Sq) = 89,75% e R-Sq (ajustado) = 85,31%.

Tabela 9. Teste para a diferença de médias da VPS.

Contraste	G.L. ⁽¹⁾	G.L. ⁽¹⁾	Valor F	Valor P
	Numerador	Denominador		
T2-T1	1	30	34,39	<0,0001
T3-T1	1	30	194,39	<0,0001
T4-T1	1	30	0,38	0,5402
T3-T2	1	30	65,25	<0,0001
T4-T2	1	30	27,51	<0,0001
T4-T3	1	30	177,49	<0,0001

⁽¹⁾ Graus de liberdade

Tabela 10. Intervalo de confiança da VPS média para cada tempo.

Efeito	Tempo	Estimativa	E.P. ⁽¹⁾	G.L. ⁽²⁾	Valor T	Valor P	Mínimo	Máximo
Tempo	1	8,4727	0,7448	30	11,38	<0,0001	6,9517	9,9938
Tempo	2	13,2909	0,7448	30	17,85	<0,0001	11,7699	14,8119
Tempo	3	19,9273	0,7448	30	26,76	<0,0001	18,4062	21,4483
Tempo	4	8,9818	0,7448	30	12,06	<0,0001	7,4608	10,5028

⁽¹⁾ Estimativa padrão ⁽²⁾ Graus de liberdade

Figura 32. Análise de resíduos da VPS.

Foi então ajustado um modelo reduzido assumindo a igualdade entre as médias da VPS em T1 e T4. A tabela de ANOVA, testes de contrastes e intervalos de confiança correspondentes estão apresentados nas Tabelas 11 a 13. Os resultados indicaram que a média esperada de VPS em T1 e T4 está no intervalo (7,46 mmHg ; 9,9959 mmHg), com uma confiança de 95%. Do mesmo modo, para os tempos T2 e T3 obtemos os intervalos (11,77 mmHg ; 14,81 mmHg) e (18,40 mmHg ; 21,45 mmHg), respectivamente. Uma observação importante a se fazer é que o Tempo 3 possui valores de VPS bem maiores, em média, em relação aos demais tempos.

Tabela 11. Tabela de ANOVA da VPS (T1=T4).

F.V. ⁽¹⁾	G.L. ⁽²⁾	S.Q. ⁽³⁾	S.Q.A. ⁽⁴⁾	Q.M.A. ⁽⁵⁾	Valor F	Valor P
Tratamento	2	925,58	925,58	462,79	115,76	0,001
Individual	10	145,96	145,96	14,596	3,65	0,003
Erro	31	123,93	123,93	3,998	-	-
TOTAL	43	1195,5	-	-	-	-

NOTA: S = 1,99947, quadrado residual (R-Sq) = 89,63% e R-Sq (ajustado) = 85,62%

⁽¹⁾ Fonte de variação ⁽²⁾ Graus de liberdade ⁽³⁾ Soma dos quadrados ⁽⁴⁾ Soma dos quadrados ajustada ⁽⁵⁾ Quadrado médio ajustado

Tabela 12. Teste para a diferença de médias da VPS (T1=T4).

Contrastes	G.L. ⁽¹⁾	G.L. ⁽¹⁾	Valor F	Valor P
	Numerador	Denominador		
T2-T1(=T4)	1	31	40,67	<0,0001
T3-T1(=T4)	1	31	244,94	<0,0001
T3-T2	1	31	64,50	<0,0001

⁽¹⁾ Graus de liberdade

Tabela 13. Intervalo de confiança da VPS média para cada tempo (T1=T4)

Efeito	Tempo	Estimativa	E.P. ⁽¹⁾	G.L. ⁽²⁾	Valor T	Valor P	Mínimo	Máximo
Tempo	1=4	8,7273	0,6220	31	14,03	<0,0001	7,4586	9,9959
Tempo	2	13,2909	0,7467	31	17,80	<0,0001	11,7679	14,8139
Tempo	3	19,9273	0,7467	31	26,69	<0,0001	18,4043	21,4503

⁽¹⁾ Estimativa padrão ⁽²⁾ Graus de liberdade

5.2.2. Análise da proporção da variação da pressão sistólica

Para a variável %VPS o efeito de tratamento também foi significativo ($p < 0,001$), como mostrado (Tabela 14). Pelos testes de contrastes de médias, foi possível avaliar os efeitos de tratamento e,

posteriormente, construir os intervalos de confiança para cada um deles. Os resultados apresentados nas Tabelas 15 e 16 indicam que não houve diferenças significativas entre as médias dos tempos T1 e T4, sendo esta menor que aquela em T2 e a qual, por sua vez, foi menor que em T3. Além disso, também pela análise de resíduos (figuras 32 e 33) há indicação do bom ajuste do modelo aos dados. Mais uma vez, é importante notar que, em média, os valores de %VPS para o Tempo T3 (22,8278 mmHg ; 26,8085 mmHg) foram superiores aos demais tempos.

Tabela 14. Tabela de ANOVA da % VPS.

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Soma de Quadrados	Soma de Quadrados (Ajustado)	Quadrado Médio (Ajustado)	Valor F
Tratamento	3	1283,45	427,82	57,54	0,001
Individual	10	237,5	23,75	3,19	0,007
Erro	30	223,05	7,43	-	-
TOTAL	43	1744	-	-	-

NOTA: S = 2,72669, quadrado residual (R-Sq) = 87,21% e R-Sq (ajustado) = 81,67%

Tabela 15. Teste para a diferença de médias da %VPS.

CONTRASTES	G.L. ⁽¹⁾	G.L. ⁽¹⁾	VALOR F	VALOR P
	NUMERADOR	DENOMINADOR		
T2-T1	1	30	16.81	0,0003
T3-T1	1	30	145.32	<0,0001
T4-T1	1	30	0.06	0,8073
T3-T2	1	30	63.28	<0,0001
T4-T2	1	30	14.86	0,0006
T4-T3	1	30	139.45	<0,0001

⁽¹⁾ Graus de liberdade

Tabela 16. Intervalo de confiança da %VPS média para cada tempo

Efeito	Tempo	Estimativa	E.P. ⁽¹⁾	G.L. ⁽²⁾	Valor T	Valor P	Mínimo	Máximo
Tempo	1	11,4545	0,9755	30	11,74	<0,0001	9,4624	13,4467
Tempo	2	16,0000	0,9755	30	16,40	<0,0001	14,0078	17,9922
Tempo	3	24,8182	0,9755	30	25,44	<0,0001	22,8260	26,8104
Tempo	4	11,7273	0,9755	30	12,02	<0,0001	9,7351	13,7194

⁽¹⁾ Estimativa padrão ⁽²⁾ Graus de liberdade.

Figura 33. Análise de resíduos da %VPS

5.2.3. Análise da proporção de Delta Down

A ANOVA realizada para a variável % Down mostrou que o efeito aleatório de indivíduo (animal) não foi significativo ($p = 0,442$), indicando que para a variável proporção de Delta Down a estrutura de dependência entre as respostas dentro do mesmo animal foi desprezível. Já o efeito de

tratamento foi significativo. Na análise de resíduos mostrada pela figura 34, pode-se notar a presença de três pontos em destaque que foram identificados como os seguintes valores: animal 9 / T1; animal 3 / T3 e animal 5 / T4. Uma análise sem esses valores foi realizada, resultando em uma melhora no ajuste do modelo e também na suposição de normalidade, pelo gráfico de resíduos. Os resultados desta análise não mostraram, contudo, diferença na conclusão sobre os efeitos dos tempos.

Figura 34. Análise de resíduos de %Down.

Considerando os fatos de que há poucas observações por tratamento e que o ajuste do modelo é robusto para fugas moderadas da hipótese de normalidade, optou-se por adotar a primeira análise realizada. Como ela indicou efeito de tratamento significativo, analisaram-se os contrastes entre médias e construíram-se os intervalos de confiança para cada um dos tempos, neste caso visando verificar qual deles inclui o valor 50%, o que indicaria que a contribuição de Delta Up e Delta Down são, em média, equilibradas para aquele tempo.

Pela tabela de contrastes entre as médias de % Down (Tabela 17), verificou-se que a média esperada em T2 foi menor que todas as demais (não sendo possível considerá-las significativamente diferentes). Ainda, e mais importante, é que somente para T2 o intervalo de confiança inclui o valor 50%, sendo que para os demais tempos os intervalos têm limites superiores a 50%. Este resultado confirma que a equivalência entre os valores esperados das componentes Delta Up e Delta Down acontece somente sob as condições simuladas em T2, e para as demais condições o valor esperado de Delta Down foi significativamente superior.

Tabela 17. Teste para a diferença de médias de % Down.

Contrastes	G.L. ⁽¹⁾		Valor F	Valor P
	Numerador	Denominador		
T2-T1	1	30	16,81	0,0003
T3-T1	1	30	1,25	0,2731
T4-T1	1	30	2,97	0,0953
T3-T2	1	30	8,90	0,0056
T4-T2	1	30	5,65	0,0240
T4-T3	1	30	0,37	0,5492

⁽¹⁾ Graus de liberdade

Um modelo reduzido, assumindo que a média esperada da resposta % Down é a mesma em T1, T3 e T4, foi ajustado. Os resultados estão nas Tabelas 18 a 20. Vale destacar o intervalo dos valores obtidos para o Tempo T2 (0.3873 ; 0.5848) no qual o valor 0,50 está incluído.

Tabela 18. Tabela de ANOVA de % Down (T1=T3=T4)

F.V. ⁽¹⁾	G.L. ⁽²⁾	S.Q. ⁽³⁾	S.Q.A. ⁽⁴⁾	Q.M.A. ⁽⁵⁾	Valor F	Valor P
Tratamento	1	0,3579	0,3579	0,3579	13,24	0,001
Individual	10	0,2723	0,2723	0,0272	1,01	0,459
Erro	32	0,8651	0,8651	0,027	-	-
TOTAL	43	1,4952	-	-	-	-

NOTA: S = 0,164417, quadrado residual (R-Sq) = 42,15% e R-Sq (ajustado) = 22,26%

⁽¹⁾ Fonte de variação ⁽²⁾ Graus de liberdade ⁽³⁾ Soma dos quadrados ⁽⁴⁾ Soma dos quadrados ajustada ⁽⁵⁾ Quadrado médio ajustado

Tabela 19. Teste para a diferença de médias para % Down (T1=T3=T4).

Contrastes	G.L. ⁽¹⁾ Numerador	G.L. ⁽¹⁾ Denominador	Valor F	Valor P
T2-T1(=T3=T4)	1	32	615,44	<0,0001

⁽¹⁾ Graus de liberdade

Tabela 20. Intervalo de confiança de % Down médio para cada tempo (T1=T3=T4).

Efeito	Tempo	Estimativa	E.P. ⁽¹⁾	G.L. ⁽²⁾	Valor T	Valor P	Mínimo	Máximo
Tempo	1=3=4	0,6943	0,02799	32	24,81	<0,0001	0,6373	0,7513
Tempo	2	0,4860	0,04848	32	10,03	<0,0001	0,3873	0,5848

⁽¹⁾ Estimativa padrão ⁽²⁾ Graus de liberdade

5.2.4. Análise de Delta Down

Para Delta Down, os resultados do ajuste do modelo de ANOVA, testes dos contrastes e intervalos de confiança estão apresentados nas Tabelas 21 a 23. Concluiu-se que existe efeito de tratamento e, assim como para % Down, o efeito de indivíduo não foi significativo ($p = 0,141$). Neste caso, a média de Delta Down em T3 é significativamente maior que aquelas em T1, T2 e T4, as quais não podem ser consideradas significativamente diferentes. Novamente, optou-se por ajustar um modelo reduzido, impondo igualdade da média da resposta nestes três tempos. Os resultados estão indicados nas Tabelas 24 e 25. Vale destacar que os valores do intervalo de confiança para a média de Delta Down em T3 foram praticamente duas vezes maiores que os valores do intervalo construído para os outros três tempos.

Tabela 21. Tabela de ANOVA de Delta Down (mmHg).

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Soma de Quadrados	Soma de Quadrados (Ajustado)	Quadrado Médio (Ajustado)	Valor F
Tratamento	3	485,32	161,77	16,99	0,001
Individual	10	156,8	15,68	1,65	0,141
Erro	30	285,65	9,522	-	-
TOTAL	43	927,77	-	-	-

NOTA: S = 3,08571, quadrado residual (R-Sq) = 69,21% e R-Sq (ajustado) = 55,87%

Tabela 22. Teste para a diferença de médias para Delta Down.

Contrastes	G.L. ⁽¹⁾		Valor F	Valor P
	Numeardor	Denominador		
T2-T1	1	30	0,03	0,8744
T3-T1	1	30	36,26	<0,0001
T4-T1	1	30	0,15	0,7036
T3-T2	1	30	34,37	<0,0001
T4-T2	1	30	0,30	0,5908
T4-T3	1	30	41,04	<0,0001

⁽¹⁾ Graus de liberdade**Tabela 23.** Intervalo de confiança de Delta Down médio para cada tempo

Efeito	Tempo	Estimativa	E.P. ⁽¹⁾	G.L. ⁽²⁾	Valor T	Valor P	Mínimo	Máximo
Tempo	1	6,4273	0,9561	30	6,72	<0,0001	4,4746	8,3799
Tempo	2	6,6273	0,9561	30	6,93	<0,0001	4,6746	8,5799
Tempo	3	13,9818	0,9561	30	14,62	<0,0001	12,0292	15,9345
Tempo	4	5,9455	0,9561	30	6,22	<0,0001	3,9928	7,8981

⁽¹⁾ Estimativa padrão ⁽²⁾ Graus de liberdade**Tabela 24.** Tabela de ANOVA para Delta Down (T1= T2=T4)

F.V. ⁽¹⁾	G.L. ⁽²⁾	S.Q. ⁽³⁾	S.Q.A. ⁽⁴⁾	Q.M.A. ⁽⁵⁾	Valor F	Valor P
Tratamento	1	482,62	482,62	482,62	53,56	0,001
Individual	10	156,8	156,8	15,68	1,74	0,114
Erro	32	288,35	288,35	9,011	-	-
Total	43	927,77	-	-	-	-

NOTA: S = 3,00183, quadrado residual (R-Sq) = 68,92% e R-Sq (ajustado) = 58,24%

⁽¹⁾ Fonte de variação ⁽²⁾ Graus de liberdade ⁽³⁾ Soma dos quadrados ⁽⁴⁾ Soma dos quadrados ajustada ⁽⁵⁾ Quadrado médio ajustado**Tabela 25.** Teste para a diferença de médias de Delta Down (T1= T2=T4)

Contrastes	G.L. ⁽¹⁾		Valor F	Valor P
	Numerador	Denominador		
T3-T1(=T2=T4)	1	32	55.23	<0,0001

⁽¹⁾ Graus de liberdade

5.3. Conclusão da análise estatística

Pelas análises descritiva e inferencial, pode-se dizer que houve evidências de que a variável Delta Down teve uma maior participação na VPS nos tempos T1, T3 e T4, sendo que no tempo pneumoperitônio (T2) a contribuição de ambas as componentes foi equilibrada.

Já, pela análise das variáveis VPS e %VPS, pode-se concluir que não foi possível encontrar diferença significativa em seus valores esperados nos tempos T1 e T4, e que a ordem crescente entre todos os tempos foi a seguinte: $T1=T4 < T2 < T3$. Portanto, para ambas as variáveis os maiores valores foram observados no tempo T3.

Pela análise de Delta Down, houve evidências de que o tempo que mais se destacou pelos altos valores foi o de hemorragia e pneumoperitônio (T3). Para os demais tempos, não houve evidências de diferenças significativas.

Assim, podemos dizer que a contribuição de Delta Up no tempo pneumoperitônio (T2) foi maior em comparação aos outros tempos. Em compensação, sob tratamento de hemorragia e pneumoperitônio (T3), o valor de Delta Down aumentou bruscamente, o que pode ser atribuído à hemorragia, fato comprovado pelos intervalos de confiança construídos para VPS, %VPS e Delta Down, nos quais os valores deste tempo (T3) encontraram-se sempre em destaque.

6. DISCUSSÃO

Os principais resultados deste trabalho mostraram mudanças significativas da variação da pressão sistólica durante a instalação do pneumoperitônio e depois associado à hemorragia. Durante o tempo com pneumoperitônio houve elevação da variação da pressão sistólica às custas da elevação na componente Delta Up, exclusivamente, sendo que Delta Down manteve-se estável neste período. A seguir, após provocar hemorragia moderada nos animais, na vigência do pneumoperitônio, houve incremento ainda maior na variação da pressão sistólica, porém às custas do aumento na componente Delta Down, enquanto Delta Up manteve-se estável em relação ao tempo anterior. Ao final, após repor o sangue retirado no tempo anterior e desinsuflar o pneumoperitônio, observou-se o retorno da variação da pressão sistólica e suas componentes aos valores basais, obtidos no início do experimento.

6.1. Modelo experimental utilizado

O estudo de monitores hemodinâmicos tem como beneficiários uma grande gama de pacientes. No entanto, a literatura mostra certa concentração em pacientes em estado grave, geralmente atendidos em unidades de terapia intensiva (UTI). Os pacientes atendidos em centros cirúrgicos, submetidos a procedimentos dos mais variados tipos, apresentam alterações hemodinâmicas significativas, porém de forma mais aguda. Isto torna a monitorização hemodinâmica para os anestesiológicos tão ou mais difícil que para os intensivistas, sendo um grande desafio estimar a pré-carga cardíaca em cenários e condições individuais tão heterogêneas, mas, ao mesmo tempo, tão comuns e cada vez mais numerosas.

A definição do modelo experimental no qual a VPS seria estudada levou em conta estas considerações. A crescente utilização da técnica vídeo-assistida para procedimentos cirúrgicos eletivos ou emergenciais motivou a escolha do pneumoperitônio, induzido por gás carbônico, como fator agressor a ser estudado. Além disso, simula um modelo de hipovolemia relativa, por diminuição do retorno venoso⁽¹³⁾, instigando a curiosidade de como se comportaria este monitor fisiológico em tal condição. A associação da hemorragia, como segundo fator agressor, tanto como complicação inerente à prática operatória, quanto como condição prévia do indivíduo, é óbvia, uma vez que simula um modelo de hipovolemia absoluta. Assim, a VPS e suas componentes foram observadas em um cenário possível, e até provável, em centro cirúrgico.

Os modelos experimentais publicados na literatura envolvem as espécies canina e suína como sujeitos da pesquisa. São animais de amplo uso em pesquisa. Contudo, críticas foram feitas aos modelos em suínos, utilizados nos estudos sobre alterações hemodinâmicas no pneumoperitônio^(83, 97). Apesar dos modelos em cães terem sido bem-sucedidos no estudo da VPS, houve a intenção deste estudo de observar o comportamento hemodinâmico (VPS) em um animal de pequeno porte, como o coelho, de peso e características fisiológicas semelhantes às de crianças recém nascidas de termo^(82, 93). Não há na literatura publicações que envolvam as condições propostas em coelhos. Apenas um artigo estuda as alterações gasométricas, no pneumoperitônio, em coelhos⁽⁸²⁾. Assim, esta espécie foi selecionada como sujeito de pesquisa neste estudo.

6.2. Considerações iniciais sobre os resultados

Apesar da frequência cardíaca e a pressão arterial serem parâmetros obrigatórios de monitorização e, portanto, largamente utilizados em procedimentos cirúrgicos como guias na reposição volêmica, seu poder preditivo de hipovolemia parece ser insuficiente. Isto ficou evidente nos experimentos realizados, quando, em resposta a agressões significativas, a frequência cardíaca manteve-se elevada, fato comum em animais de pequeno porte, e estável, em todos os tempos. Comportamento semelhante evidenciou-se em relação à pressão arterial média que, apesar do

incremento significativo durante a manutenção do pneumoperitônio, assim manteve-se durante todo o experimento.

A hemorragia e o pneumoperitônio não foram agressões suficientes para alterar o perfil gasométrico dos animais. O pH manteve-se constante, assim como a PaO_2 . Apenas a PaCO_2 teve elevação significativa durante os tempos com pneumoperitônio, mas não a ponto de provocar acidose respiratória e nem alterações hemodinâmicas significativas. Alterações hemodinâmicas pela hipercarbia são observadas apenas em níveis mais elevados (55 a 70 mmHg) ⁽¹⁴⁾. Esta elevação era esperada e conhecida, mas facilmente compensada com alterações na ventilação (comentadas adiante)⁽⁸²⁾.

Quanto ao hematócrito, suas alterações não correspondem apenas às relacionadas à hemorragia. Foi utilizada, como medicação pré-anestésica, a acepromazina, fármaco da classe dos fenotiazínicos de uso veterinário, eficaz e previsível para tal fim. No entanto, como efeito não desejado, apresenta retenção esplênica de elementos figurados do sangue ⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾. Contudo, apesar do hematócrito ter-se elevado no segundo tempo (T2), isto não foi significativo, provavelmente por este efeito durar cerca de 20 a 30 minutos. Do mesmo modo, não houve elevação significativa após o quarto tempo (T4), quando o sangue retirado em T3 foi repostado, possivelmente por hemólise na retirada e/ou reposição.

Os parâmetros respiratórios mais corriqueiramente monitorizados foram anotados durante o experimento, já que a VPS trata-se de ferramenta baseada nas interações coração-pulmão⁽²⁹⁾. A frequência respiratória foi a

única variável utilizada para controlar a hipercapnia gerada pelo pneumoperitônio. Assim, ao instalar o pneumoperitônio, gasometrias seriadas foram colhidas para monitorizar a pressão arterial de gás carbônico e a partir dos resultados a frequência respiratória foi ajustada. Quanto ao volume corrente, era mantido constante para não repercutir nas medidas da VPS ⁽⁵³⁾, sendo necessário, entretanto, aumentar a pressão de pico inspiratório no modo ventilatório controlado a pressão. Dessa maneira, a complacência resultante baixava significativamente nos tempos com pneumoperitônio (T2 e T3). Isto gerou alterações na VPS que serão discutidas adiante. Nos experimentos-piloto para outra pesquisa que estudou a diferença entre ventilação controlada a pressão e ventilação controlada a volume na VPS observaram-se menor repercussão hemodinâmica na primeira que na segunda⁽¹⁰¹⁾, o que fez com que o modo ventilatório controlado a pressão fosse escolhido.

Em resumo, quanto à VPS, houve elevação significativa em T2, exclusivamente às custas do incremento em Delta Up, que se mantém constante na vigência do pneumoperitônio. Em T3, a VPS eleva-se mais ainda, porém, agora, exclusivamente às custas de Delta Down. Ao final do experimento (T4), voltando às condições basais, VPS e suas componentes retornam aos valores iniciais. A análise mais aprofundada deste tema será feita a seguir, em dois subcapítulos.

6.3. Variação da pressão sistólica, suas componentes e pneumoperitônio

O aumento da pressão intrabdominal gerada pelo pneumoperitônio é um fator complicador na avaliação hemodinâmica. A utilização de parâmetros convencionais, como frequência cardíaca, pressão arterial não invasiva e débito urinário, ou até os parâmetros considerados estáticos como pressão de átrio direito e pressão capilar pulmonar podem ser insuficientes para estimar a pré-carga cardíaca. Assim, ao utilizar estes parâmetros numa situação em que o débito cardíaco diminui, provavelmente não indicariam corretamente se a infusão de fluidos seria a manobra adequada, por exemplo. A diminuição do retorno venoso pela compressão da veia cava inferior, a elevação do diafragma, comprimindo coração e pulmão, e o aumento da pós-carga pelo aumento da resistência vascular sistêmica, observados no pneumoperitônio, são ocorrências que interferem nos valores destes parâmetros. Inclusive ferramentas mais sofisticadas como o ecocardiograma transesofágico têm seu uso comprometido, principalmente pelas alterações anatômicas, que modificam as referências usualmente utilizadas para realizar as medidas⁽⁶⁸⁾. Os resultados publicados em trabalhos que utilizaram o ecocardiograma transesofágico na vigência do pneumoperitônio são controversos^(17, 90).

Na VPS ocorre fenômeno semelhante. Assim que o pneumoperitônio é instalado, a VPS se eleva e mantém-se assim até o momento em que o gás carbônico é removido da cavidade abdominal. No

presente trabalho, ao se decompor a VPS, observa-se que a alteração deu-se basicamente em Delta Up. Alterações em Delta Up são classicamente atribuídas a um aumento da pré-carga de ventrículo esquerdo, em virtude da compressão da vasculatura pulmonar, redução na pós-carga de ventrículo esquerdo e compressão do coração pelos pulmões^(29, 31, 49). No entanto, isto não foi observado durante o pneumoperitônio. Estudos ecocardiográficos mostram que a área diastólica final não se altera, o que denota um retorno venoso constante. A pressão arterial média, um indicador de pós-carga, eleva-se, como observado neste estudo.

Assim, conclui-se neste estudo que a explicação cabe às alterações da mecânica respiratória, evidenciadas pelo aumento da pressão de pico inspiratório e a diminuição da complacência estática respiratória. As alterações da complacência pulmonar e da parede torácica repercutem nas medidas de Delta Up, elevando-a significativamente, sem alterações hemodinâmicas concorrentes⁽⁴⁹⁾, bem como da volemia.

Digno de nota é o fato de Delta Down manter-se constante, sem alteração. A explicação possível para isto é que não houve diminuição significativa da pré-carga do ventrículo direito, e o aumento da pós-carga desta câmara não foi suficiente para gerar uma diminuição do débito cardíaco ejetado na inspiração, o que poderia em tese diminuir o volume sistólico do ventrículo esquerdo na expiração, fato que seria representado pelo aumento de Delta Down.

6.4. Variação da pressão sistólica, suas componentes, pneumoperitônio e hemorragia

O estudo da VPS na hemorragia já foi desenvolvido outras vezes e publicado previamente, conforme descrito no capítulo 3. Foi possível, então, estabelecer uma correlação entre Delta Down e hipovolemia. O objetivo deste estudo foi tentar extrapolar esta correlação para uma situação em que, sabidamente, haveria outro fator de influência: o aumento da pressão intratorácica pelo pneumoperitônio. Como foi dito anteriormente, houve repercussão do aumento da pressão intratorácica na VPS, assim como em outros parâmetros – estáticos, por exemplo. Mas, ao se decompor a VPS, observa-se que Delta Up mantém-se nos mesmos níveis que no tempo com pneumoperitônio apenas (T2), sem alteração significativa. Entretanto, Delta Down pela primeira vez se manifesta, elevando-se significativamente.

Delta Down representa, normalmente, a redução do volume sistólico do ventrículo esquerdo na expiração, fruto da diminuição do volume sistólico do ventrículo direito na inspiração, segundos antes. Na hemorragia, isto é, numa situação de hipovolemia absoluta, com ventilação com pressão positiva, a diminuição da pré-carga de ventrículo direito é incrementada, a ponto de diminuir substancialmente o volume ejetado desta câmara, diminuindo ainda mais a pré-carga e volume sistólico do ventrículo esquerdo. Teoricamente, isto deveria amplificar a VPS, pela sua componente Delta Down, mesmo na vigência de pneumoperitônio. Delta Up, por sua vez, não deveria se modificar. Uma explicação possível seria que, com este modelo

experimental, apenas a alteração da complacência pulmonar poderia gerar alterações significativas em Delta Up. De fato, quando Sprung et al. provocaram alterações hemodinâmicas intensas em cães, nenhuma alteração significativa da mecânica pulmonar e da parede torácica foi detectada⁽¹⁰²⁾. Assim, neste modelo estudado, após ser provocada a hemorragia, não era esperada alteração da VPS às custas de Delta Up.

Presume-se então que Delta Down indicou especificamente alteração hemodinâmica por hipovolemia, mesmo na vigência de pneumoperitônio⁽¹⁰³⁾.

6.5. Limitações

A limitação mais importante da aplicação da VPS é a necessidade do indivíduo estar sob ventilação mecânica controlada, isto é, sem produzir esforço inspiratório. Os estudos com ventilação espontânea possuem resultados inconclusivos, com tendências aberrantes da VPS⁽⁵¹⁾. A parcela de pacientes internados em unidades de terapia intensiva, em ventilação espontânea, ou pelo menos assistida, em que o “drive” respiratório deflagrado é parte importante do ciclo respiratório, é significativa. Esta parcela, teoricamente, ficaria sem esta monitorização em caso de uso da VPS. Porém, outra possibilidade de extensa aplicação deste método seria em pacientes em centro cirúrgico⁽²¹⁾.

A VPS é obtida a partir de traçados de pressão arterial, sendo registrada toda pressão sistólica, batimento a batimento, estabelecendo a correlação com o ciclo respiratório. Em indivíduos arrítmicos, isto já não seria possível. Neste sentido, a simples diminuição ou aumento da frequência cardíaca já poderia alterar a VPS^(48, 104, 105). E é freqüente a incidência de arritmias em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva⁽¹⁰⁶⁾.

Outra limitação é que ainda não existem monitores configurados para oferecer os valores da VPS e suas componentes “on line”. As medidas, neste estudo, foram feitas por registros em polígrafo acoplado a um computador, sendo os cálculos feitos manualmente, o que seria inviável na prática clínica.

Ao propor a utilização da variação da pressão de pulso (ΔPP) em detrimento da VPS, Michard et al.^(21, 45) argumentam que a primeira teria relação direta e exclusiva com o volume sistólico do ventrículo esquerdo, para uma dada complacência arterial; ao contrário, a VPS dependeria também da pressão diastólica, isto é, sofreria influências da pressão extramural aórtica (mudanças na pressão pleural), o que explicaria sua menor correlação com o volume sistólico do ventrículo esquerdo⁽⁷⁰⁾. Portanto, alterações na pressão pleural e pressões transpulmonares, mesmo que pequenas, podem interferir na análise da VPS. Por exemplo, com baixos valores, como acontece na respiração espontânea, ou mecânica com baixos volumes, ou ainda na presença de complacência torácica aumentada, a VPS pode estar diminuída mesmo na hipovolemia. Já quando se aumenta o

volume corrente ou se diminui a complacência torácica, se observa aumento na VPS. Estes argumentos que apontam a superioridade da variação da pressão de pulso são reforçados por outro estudo deste mesmo grupo de pesquisadores, que mostraram que a parte expiratória da variação da pressão de pulso tem o mesmo valor preditivo que a variação como um todo. Isto é, a parte inspiratória da variação teria papel secundário na avaliação da hemodinâmica⁽¹⁰⁷⁾. Entretanto, ao desconsiderar a parte inspiratória da variação da pressão de pulso, a argumentação da inferioridade da VPS na avaliação hemodinâmica se enfraquece. Isto porque Delta Up, que corresponde à parte inspiratória da VPS, já é desconsiderada ao se decompor a VPS, valorizando apenas Delta Down na avaliação hemodinâmica. Assim, apenas o argumento técnico de inexequibilidade de VPS pela presença de Delta Up se aplicaria.

Outros fatores técnicos também contribuiriam para limitar o método. Como a pressão arterial média é obtida por cateteres preenchidos com solução salina, a presença de bolhas de ar, acotovelamentos, formação de coágulo, complacência do cateter e comprimento excessivo das extensões podem interferir nas medidas⁽¹⁰⁸⁾. O sítio de punção também pode ser motivo de variação nas medidas, uma vez que a amplificação do pulso é maior quanto mais periférica for a artéria⁽¹⁰⁹⁾. Este fato descrito ocorre em indivíduos saudáveis, pois em pacientes sépticos e após circulação extracorpórea (CEC) ocorre o inverso^(110, 111). Aterosclerose pode ser outro fator limitante, pois altera a complacência arterial, podendo contribuir para

e elevar os valores da VPS, mesmo tendo pequena variação do volume sistólico do ventrículo esquerdo⁽²¹⁾.

Outra limitação seria em pacientes com “cor pulmonale”, isto é, na falência ventricular direita, quando se observou grande variação na pressão arterial. Isto não quer dizer necessariamente que estes indivíduos se beneficiariam de infusão de líquidos, apesar da variação significativa⁽¹¹²⁾.

Na falência ventricular esquerda, Delta Up fica mais pronunciado⁽⁵²⁾. Isto acontece porque a diminuição inspiratória da pós-carga de ventrículo esquerdo favorece mais a ejeção do fluxo do que no coração normal. Delta Down, neste caso, passa a ser virtual, em virtude da congestão pulmonar que aumenta a pré-carga do ventrículo esquerdo^(35, 36). Na hipervolemia este fenômeno também é observado. Contudo, apesar destas alterações observadas, estes parâmetros não são invalidados quando ocorre hipovolemia em indivíduos com função cardíaca reduzida. Isto foi demonstrado ao utilizar-se a variação do volume sistólico como parâmetro hemodinâmico nesta população⁽¹¹³⁾.

Quanto às limitações deste estudo propriamente dito, poderia se apontar a falta de outros parâmetros para comparação. Em relação aos parâmetros estáticos, como pressão venosa central, optou-se por não utilizá-los por haver grande quantidade de estudos que já discutiram sobre o assunto. Tentou-se também fazer neste estudo uma análise comparativa com a ecocardiografia transtorácica, mas houve dificuldade na captação de imagens durante o pneumoperitônio.

Outras limitações foram detectadas no desenvolvimento do experimento e mais tarde, na sua análise. Quanto ao pneumoperitônio, questionou-se por que foi utilizada uma pressão abdominal de 10 mmHg e não mais ou menos, e por que não foi utilizado um insuflador automático. Inicialmente, há que se dizer que já foram estudados os efeitos do pneumoperitônio em coelhos⁽⁸²⁾, um animal de pequeno porte, e em neonatos humanos⁽¹¹⁴⁾, mostrando que esta pressão é suficiente para viabilizar a visualização das vísceras abdominais nestes indivíduos. Quanto ao insuflador automático, havia a possibilidade de utilizá-lo, mas ponderou-se a necessidade de calibrações freqüentes, com aferição eventualmente duvidosa, optando-se pela insuflação manual que, apesar de mais trabalhosa, tinha o controle de um manômetro de mercúrio ligado em série.

Outra limitação do trabalho seria a tendenciosidade de seleção dos sujeitos de pesquisa, já que se tratava de animais do sexo feminino. Foram obtidas coelhas para o projeto piloto e na impossibilidade do fornecedor enviar animais do sexo masculino para o experimento propriamente dito, assumiu-se a chance de eventual interferência na hemodinâmica pela variação hormonal observada em animais do sexo feminino. Em relação a volemia estimada de cada animal também houve questionamento quanto ao valor, principalmente quando da publicação de artigo recente, em 2005 ⁽¹¹⁵⁾, relatando a volemia avaliada por fluorescência transcutânea em coelhos durante hemorragia, mostrando um valor médio de $59 \pm 7 \text{ ml.kg}^{-1}$, comparável à volemia relatada em outro artigo, de $56,12 \pm 4,82 \text{ ml.kg}^{-1}$ ⁽¹¹⁶⁾. No entanto, superestimar a volemia do coelho (70 ml.kg^{-1})

não chegou a comprometer a análise, pois eventualmente poder-se-ia observar efeitos mais pronunciados da hemorragia, tornando os resultados mais exuberantes.

Outro questionamento relaciona-se à porcentagem da volemia a ser retirada na hemorragia. A escolha baseou-se na classificação de choque pelo Colégio Americano de Cirurgiões ⁽¹¹⁷⁾, optando-se por um choque leve a moderado. Assim a faixa de hipovolemia poderia ir de 15 a 30% da volemia estimada. Nos experimentos-piloto, observou-se efeito significativo na hemodinâmica com a fração de 20% e assim determinou-se o volume de sangue a ser retirado.

A manutenção do hematócrito reduzido mesmo após reinfusão do sangue retirado também chama atenção, e é possivelmente atribuído à hemólise. A limitação do experimento que se relaciona a este fato é o acondicionamento do sangue coletado em seringas heparinizadas por trinta minutos, favorecendo a hemólise.

Foi sugerida a inclusão de grupos-controle como animais submetidos somente à hemorragia. No entanto, há muitas publicações a este respeito e o intuito foi observar as variações da pressão sistólica na situação em que hemorragia e pneumoperitônio estão associados. Quanto a um grupo controle apenas com pneumoperitônio, considerou-se o próprio animal como seu controle.

6.6. Resultados discrepantes

Em alguns animais, como nos coelhos de números 3, 5 e 7, certos valores fugiram à média observada. É importante frisar que durante a análise estatística a manutenção ou retirada destes valores não alterou os resultados, sendo portanto mantidos (ver item 5.2.3).

No coelho de número 3 observa-se aumento significativo de Delta Up e diminuição significativa de Delta Down durante o tempo com pneumoperitônio (T2). Este padrão de VPS mimetiza uma condição de insuficiência cardíaca. Ao instalar-se o pneumoperitônio, o esperado seria pelo aumento na pressão transpulmonar, com o incremento de Delta Up, o que poderia levar, à diminuição de Delta Down, como neste caso. Nos tempos seguintes (T3 e T4), as componentes da VPS voltam ao padrão observado nos outros animais.

No coelho de número 5, ao final do experimento (T4), chama atenção o fato de Delta Up predominar na composição da VPS. A possível explicação para este fenômeno seria o fato das agressões (hemorragia e pneumoperitônio) terem comprometido a função cardíaca e, por conseguinte, a pressão arterial.

No coelho de número 7, não se observa o aumento esperado de Delta Down quando provocada a hemorragia. A intenção, ao retirar 20% da volemia estimada⁽⁴⁹⁾, era provocar hipovolemia de intensidade leve a moderada. Neste coelho, especificamente, acredita-se que o volume de sangue retirado não foi suficiente para provocar alteração significativa.

6.7. Considerações finais

O estudo de métodos de avaliação hemodinâmica que utilizam a variação da pressão arterial pelas alterações respiratórias abre uma nova linha de pesquisa em equipamentos para este fim. Inicialmente idealizados como indicadores de hipovolemia, sua aplicação ampliou-se posteriormente quando autores como Michard e Perel associaram o conceito de responsividade (do inglês “responsiveness”) a volume e a VPS ou variação da pressão de pulso. Estes autores julgam até mais importante, ou de aplicação mais prática, no processo de tomada de decisão e conduta, saber se a reposição volêmica será ou não de benefício cardiovascular para o paciente, e não especificamente a estimativa do volume sangüíneo total. É desejável o desenvolvimento de novos métodos que possibilitem avaliar a repercussão direta da ventilação no volume sistólico do ventrículo esquerdo. Assim, as aplicações deste método parecem ser promissoras, restando saber se em pacientes em choque a terapêutica, baseada nas informações obtidas pela análise da variação da pressão arterial durante o ciclo respiratório mecânico, teria impacto sobre a diminuição na morbi-mortalidade desta população.

7. CONCLUSÕES

Concluiu-se que:

1. A variação da pressão sistólica e suas componentes mostraram ser ferramentas úteis como preditoras de hipovolemia em coelhos submetidos à hemorragia e pneumoperitônio;
2. No tempo com pneumoperitônio apenas, há correlação de alterações na pressão pleural com VPS e Delta Up e não com Delta Down;
3. No tempo com pneumoperitônio e hemorragia, há correlação de hipovolemia por hemorragia com VPS e Delta Down e não com Delta Up, mesmo na vigência de alterações na pressão pleural;
4. Ao final, de volta às condições encontradas no início do experimento, não há diferença nos valores da variação da

pressão sistólica e suas componentes quando comparados aos basais;

5. Delta Down predomina na composição da variação da pressão sistólica durante todos os tempos.

8. Anexo

Anexo1: Tabelas com todos os dados coletados durante o experimento de cada animal

Animal #1 Peso: 2980g

Parâmetros/ Tempo	T Basal	T Pneumo	T Hemorragia	T Final
FC (bpm)	213	219	242	203
PAS (mmHg)	67	85	75	79
PAM (mmHg)	50	65	63	61
PAD (mmHg)	40	52	56	50
SpO ₂ (%)	92	85	92	91
T (°C)	39 ³	39 ³	39 ³	39,4
EtCO ₂ (mmHg)	41	43	43	37
CO _{2ins} (mmHg)	0	0	0	0
FiO ₂ (%)	99	99	100	100
FeO ₂ (%)	93	93	91	93
% ISO insp	0,9	0,9	0,9	0,9
% ISO exp	0,8	0,8	0,8	0,8
PIP (cmH ₂ O)	15	25	20	17
I:E	01:02	01:02	01:02	01:02
FR (vpm)	22	24	20	16
VC (ml)	30	40	40	30
Vmin	0,7	1	0,8	0,6
PAW média (cmH ₂ O)	6	10	8	7
Cdin (ml/cmH ₂ O)	2,4	1,5	2,4	2,5
PS apnéia (mmHg)	66,2	83,3	78,4	77,2
VPS (mmHg)	6,3	12,2	24,2	8,2
Delta Up (mmHg)	0,6	6,6	3,2	1,8
Delta Down (mmHg)	5,7	5,6	21	6,4
pH	7,46	7,42	7,36	7,44
PaCO ₂ (mmHg)	41,6	46,9	53,7	42,2
PaO ₂ (mmHg)	455,4	449,9	498,9	501,3
SaO ₂	99,9	99,9	99,9	99,9
BE (mmol/l)	6,3	5,1	3,3	4,1
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	28,3	29,1	28,6	27,4
Lactato (mmol/l)	0,9	1,1	1,4	1,5
Ht (%)	30,7	31,1	28,8	28,4
Na (mmol/l)	140	138	139	139
K (mmol/l)	4,1	4,3	4	4
% VPS	10	15	31	11

Animal #2 Peso:2720g

Parâmetros/ Tratamento	T Basal	T Pneumo	T Hemorragia	T Final
FC (bpm)	237	226	235	232
PAS (mmHg)	77	84	82	81
PAM (mmHg)	59	62	62	63
PAD (mmHg)	49	52	51	51
SpO ₂ (%)	98	98	98	100
T (°C)	38,8	38,9	39	38,8
EtCO ₂ (mmHg)	41	43	43	41
CO _{2ins} (mmHg)	0	0	0	0
FiO ₂ (%)	98	98	98	99
FeO ₂ (%)	92	92	93	93
% ISO insp	1	1	1	1
% ISO exp	0,8	0,9	0,9	0,9
PIP (cmH ₂ O)	12	20	24	14
I:E	01:02	01:02	01:02	01:02
FR (vpm)	18	24	26	22
VC (ml)	40	30	30	30
Vmin	0,5	0,7	0,7	0,7
PAW média (cmH ₂ O)	5	7	8	5
Cdin (ml/cmH ₂ O)	2,4	1,5	1,1	2,2
PS apnéia (mmHg)	75,1	78,5	74,9	85,4
VPS (mmHg)	10,2	12,9	19,3	7,9
Delta Up (mmHg)	3,1	5,5	7,3	2,7
Delta Down (mmHg)	7,1	7,4	12	5,2
pH	7,448	7,413	7,426	7,463
PaCO ₂ (mmHg)	43,2	51	46,8	43,3
PaO ₂ (mmHg)	451,8	428	345,3	463,3
SaO ₂	99,9	99,9	99,8	99,9
BE (mmol/l)	5,3	6,4	5,3	6,4
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	28,9	31,2	30,2	29,9
Lactato (mmol/l)	1,8	1,8	2,1	2,5
Ht (%)	28,2	27,8	25,2	25,5
Na (mmol/l)	142	145	143	144
K (mmol/l)	3,7	3,6	3,9	3,7
% VPS	14	16	26	9

Animal #3 Peso:2700g

Parâmetros/ Tempo	T Basal	T Pneumo	T Hemorragia	T Final
FC (bpm)	217	259	271	277
PAS (mmHg)	64	67	58	48
PAM (mmHg)	51	60	45	43
PAD (mmHg)	42	56	36	38
SpO ₂ (%)	99	94	95	100
T (°C)	39,6	38,2	38	37,7
EtCO ₂ (mmHg)	42	43	39	35
CO _{2ins} (mmHg)	0	0	0	0
FiO ₂ (%)	99	99	99	100
FeO ₂ (%)	92	92	94	94
% ISO insp	1,1	1	1	1
% ISO exp	0,9	0,9	1	1
PIP (cmH ₂ O)	15	26	24	12
I:E	01:02	01:02	01:02	01:02
FR (vpm)	20	22	26	16
VC (ml)	24	30	30	30
Vmin	0,6	0,5	0,9	0,6
PAW média (cmH ₂ O)	6	8	9	5
Cdin (ml/cmH ₂ O)	2,2	1,4	1,3	2,7
PS apnéia (mmHg)	55,1	64	66,6	61,2
VPS (mmHg)	10,3	12,7	19,3	7,5
Delta Up (mmHg)	1,9	12,2	5,6	3,4
Delta Down (mmHg)	8,4	0,5	13,7	4,1
pH	7,428	7,348	7,339	7,447
PaCO ₂ (mmHg)	43,9	52	50,3	39,1
PaO ₂ (mmHg)	389,3	368,5	410,8	450,2
SaO ₂	99,9	99,8	99,9	99,9
BE (mmol/l)	4,2	1,7	0,3	3
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	27,6	27,3	26	26,4
Lactato (mmol/l)	1,4	1	1,5	1,4
Ht (%)	26,2	27,6	24,5	26
Na (mmol/l)	141	141	140	157
K (mmol/l)	4	3,8	3,8	3,6
% VPS	19	20	29	12

Animal #4 Peso:2740g

Parâmetros/Tempo	T Basal	T Pneumo	T Hemorragia	T Final
FC (bpm)	221	208	195	204
PAS (mmHg)	67	79	50	63
PAM (mmHg)	34	51	39	53
PAD (mmHg)	44	41	33	47
SpO ₂ (%)	98	96	98	98
T (°C)	38	37,9	37,9	37,5
EtCO ₂ (mmHg)	44	44	42	44
CO _{2ins} (mmHg)	0	0	0	0
FiO ₂ (%)	98	99	100	100
FeO ₂ (%)	92	93	94	93
% ISO insp	1,1	1,1	1,1	1
% ISO exp	1	1	1	0,9
PIP (cmH ₂ O)	12	20	23	12
I:E	01:02	01:02	01:02	01:02
FR (vpm)	14	22	22	16
VC (ml)	30	40	40	40
Vmin	0,5	0,8	0,6	0,6
PAW média (cmH ₂ O)	4	7	9	5
Cdin (ml/cmH ₂ O)	3,3	1,8	1,7	4,7
PS apnéia (mmHg)	71,3	73,4	70,1	68,3
VPS (mmHg)	8,2	13,7	17,9	7,9
Delta Up (mmHg)	2,2	5,6	7,7	3,7
Delta Down (mmHg)	6	8,1	10,2	4,2
pH	7,508	7,493	7,427	7,5
PaCO ₂ (mmHg)	41,9	46,5	47,6	38,3
PaO ₂ (mmHg)	505,4	526,2	506,4	399,1
SaO ₂	99,9	99,9	99,9	99,9
BE (mmol/l)	9,2	10,6	5,8	6,4
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	32,6	35	30,5	29,3
Lactato (mmol/l)				
Ht (%)	28,6	31,1	27	27,3
Na (mmol/l)	143	143	143	149
K (mmol/l)	3,2	3,6	3,2	3,5
% VPS	12	19	26	12

Animal #5 Peso:2720g

Parâmetros/Tempo	T Basal	T Pneumo	T Hemorragia	T Final
FC (bpm)	213	264	244	233
PAS (mmHg)	70,7	83	64	63
PAM (mmHg)	47,9	60	47	47
PAD (mmHg)	40,9	47	36	36
SpO ₂ (%)	99	97	100	100
T (°C)	38,2	38,9	39,1	38,4
EtCO ₂ (mmHg)	44	40	40	37
CO _{2ins} (mmHg)	0	0	0	0
FiO ₂ (%)	99	98	100	100
FeO ₂ (%)	92	94	94	94
% ISO insp	1	1	1	1,2
% ISO exp	0,9	0,9	0,9	1,2
PIP (cmH ₂ O)	13	25	20	12
I:E	01:02	01:02	01:02	01:02
FR (vpm)	16	26	24	20
VC (ml)	30	40	30	30
Vmin	0,5	1	0,7	0,7
PAW média (cmH ₂ O)	5	7	8	5
Cdin (ml/cmH ₂ O)	2,7	1,6	2	3
PS apnéia (mmHg)	74,3	75,5	74,5	67
VPS (mmHg)	9,6	15	24,9	7,2
Delta Up (mmHg)	2	7,1	4,2	5,9
Delta Down (mmHg)	7,6	7,9	20,7	1,3
pH	7,37	7,37	7,38	7,457
PaCO ₂ (mmHg)	42,6	45,7	44,5	36,9
PaO ₂ (mmHg)	461	279	432,1	516,8
SaO ₂	99,9	99,7	99,9	99,9
BE (mmol/l)	-0,5	1,3	1	1,5
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	23,4	25,5	25,1	23,9
Lactato (mmol/l)	3,2	2,5	2,7	3,4
Ht (%)	24,6	25,1	21,6	23,2
Na (mmol/l)	145	145	145	145
K (mmol/l)	3,4	4	3,9	3,4
% VPS	13	20	33	11

Animal #6 Peso:2840g

Parâmetros/ Tempo	T Basal	T Pneumo	T Hemorragia	T Final
FC (bpm)	207	224	223	198
PAS (mmHg)	56	78	81	63
PAM (mmHg)	33	55	51	52
PAD (mmHg)	24	44	37	41
SpO ₂ (%)	99	99	98	98
T (°C)	39,3	38,7	38,3	37,9
EtCO ₂ (mmHg)	40	42	39	41
CO _{2ins} (mmHg)	0	0	0	0
FiO ₂ (%)	99	98	98	99
FeO ₂ (%)	93	94	94	93
% ISO insp	1,1	1,1	1,1	1,1
% ISO exp	1	1	1	1
PIP (cmH ₂ O)	15	24	26	15
I:E	01:02	01:02	01:02	01:02
FR (vpm)	16	26	22	16
VC (ml)	40	40	40	40
Vmin	0,7	1,1	1,2	0,7
PAW média (cmH ₂ O)	6	9	9	6
Cdin (ml/cmH ₂ O)	2,8	1,9	1,8	2,9
PS apnéia (mmHg)	66,8	73,7	69,1	59,5
VPS (mmHg)	6,5	11	18,1	8,7
Delta Up (mmHg)	2	4,5	5,9	1,2
Delta Down (mmHg)	4,5	6,5	12,2	7,5
pH	7,45	7,389	7,384	7,429
PaCO ₂ (mmHg)	37,3	46,6	42	38,8
PaO ₂ (mmHg)	432,1	274,9	303,8	481,2
SaO ₂	99,9	99,7	99,8	99,9
BE (mmol/l)	2,7	2,5	0	1,6
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	25,1	26,8	24,1	25
Lactato (mmol/l)	1,5	1,3	1,3	1,6
Ht (%)	23,6	25,2	18,8	19,9
Na (mmol/l)	148	145	147	144
K (mmol/l)	3,2	3,9	3,2	2,9
% VPS	10	15	26	15

Animal #7 Peso:2600g

Parâmetros/Tempo	T Basal	T Pneumo	T Hemorragia	T Final
FC (bpm)	214	209	221	180
PAS (mmHg)	71	66	67	66
PAM (mmHg)	55	59	53	58
PAD (mmHg)	45	53	45	49
SpO ₂ (%)	92	87	77	82
T (°C)	38,9	38,8	38,8	38,7
EtCO ₂ (mmHg)	43	42	43	43
CO _{2ins} (mmHg)	0	1	1	1
FiO ₂ (%)	99	99	100	99
FeO ₂ (%)	92	93	91	93
% ISO insp	1,2	1,2	1,2	1,2
% ISO exp	1	1,1	1,1	1,1
PIP (cmH ₂ O)	16	24	24	13
I:E	01:02	01:02	01:02	01:02
FR (vpm)	16	24	20	12
VC (ml)	30	30	20	30
Vmin	0,4	0,7	0,5	0,4
PAW média (cmH ₂ O)	6	8	8	4
Cdin (ml/cmH ₂ O)	1,6	1,2	1	2,6
PS apnéia (mmHg)	66,3	62,1	62,6	65
VPS (mmHg)	7,3	10	13,3	7,5
Delta Up (mmHg)	0,8	5,3	7	4
Delta Down (mmHg)	6,5	4,7	6,3	3,5
pH	7,408	7,431	7,395	7,496
PaCO ₂ (mmHg)	44,4	49,2	47,8	39,5
PaO ₂ (mmHg)	403,7	413,4	421,7	465,4
SaO ₂	99,9	99,9	99,9	99,9
BE (mmol/l)	2,9	7	3,4	6,9
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	26,8	31,6	27,9	29,7
Lactato (mmol/l)	2	1,6	2,2	3,1
Ht (%)	22,7	27,4	22,7	25,4
Na (mmol/l)	148	145	150	144
K (mmol/l)	3,4	4	3,5	3,8
% VPS	11	16	21	12

Animal #8 Peso: 2660g

Parâmetros/Tempo	T Basal	T Pneumo	T Hemorragia	T Final
FC (bpm)	200	224	295	235
PAS (mmHg)	98	120	107	102
PAM (mmHg)	77	106	89	89
PAD (mmHg)	64	95	74	79
SpO ₂ (%)	99	90	94	96
T (°C)	38,5	38,5	38,4	38,1
EtCO ₂ (mmHg)	44	44	43	43
CO _{2ins} (mmHg)	0	1	1	0
FiO ₂ (%)	100	100	100	100
FeO ₂ (%)	93	93	93	92
% ISO insp	1,1	1,1	1,1	1,1
% ISO exp	1	1	1	1
PIP (cmH ₂ O)	13	25	24	15
I:E	01:02	01:02	01:02	01:02
FR (vpm)	16	28	30	16
VC (ml)	30	30	30	40
Vmin	0,4	0,8	0,9	0,6
PAW média (cmH ₂ O)	5	8	8	5
Cdin (ml/cmH ₂ O)	2,1	1,1	1,2	2,6
PS apnéia (mmHg)	102	115,2	101,9	100,4
VPS (mmHg)	7,7	14	19,5	8,8
Delta Up (mmHg)	1,1	5,6	6,8	2,1
Delta Down (mmHg)	6,6	8,4	12,7	6,7
pH	7,424	7,41	7,357	7,396
PaCO ₂ (mmHg)	44,1	42,3	45,4	38,5
PaO ₂ (mmHg)	316,6	306,2	302,2	410,8
SaO ₂	99,8	99,8	99,8	99,9
BE (mmol/l)	1,3	2,1	-0,4	-3,3
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	25,1	25,9	24,3	19,8
Lactato (mmol/l)	1,1	1,1	1,1	1,3
Ht (%)	28,3	26,1	22	22,3
Na (mmol/l)	145	150	152	156
K (mmol/l)	3,3	3,4	3,2	3,2
% VPS	8	12	19	9

Animal #9 Peso: 2500g

Parâmetros/Tempo	T Basal	T Pneumo	T Hemorragia	T Final
FC (bpm)	182	244	239	210
PAS (mmHg)	96	104	91	96
PAM (mmHg)	61	81	74	79
PAD (mmHg)	40	67	61	84
SpO ₂ (%)	100	88	85	90
T (°C)	38,1	38	38	37,9
EtCO ₂ (mmHg)	38	35	33	44
CO _{2ins} (mmHg)	1	1	0	0
FiO ₂ (%)	99	99	98	99
FeO ₂ (%)	93	94	94	92
% ISO insp	1,2	1,2	1,2	1,2
% ISO exp	1	1,1	1,1	1,1
PIP (cmH ₂ O)	11	21	23	11
I:E	01:02	01:02	01:02	01:02
FR (vpm)	8	30	26	8
VC (ml)	40	30	40	40
Vmin	0,3	1	1	0,3
PAW média (cmH ₂ O)	4	7	8	4
Cdin (ml/cmH ₂ O)	3,9	1,8	1,8	4,2
PS apnéia (mmHg)	101,4	118,6	98,8	98,6
VPS (mmHg)	7	13,2	18,6	12,6
Delta Up (mmHg)	4,2	7,8	8,4	3
Delta Down (mmHg)	2,8	5,4	10,2	9,6
pH	7,418	7,358	7,341	7,398
PaCO ₂ (mmHg)	39,2	45,1	49,2	39,9
PaO ₂ (mmHg)	185,7	186,3	141,4	419,1
SaO ₂	99,4	99,4	98,7	99,9
BE (mmol/l)	0,1	0,4	0	-0,1
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	23,8	24,5	25,5	23,8
Lactato (mmol/l)	1,8	1,2	1,2	1,5
Ht (%)	24,1	24,3	21,5	23,2
Na (mmol/l)	137	146	144	143
K (mmol/l)	2,9	3,5	3,3	3,3
% VPS	7	11	19	13

Animal #10 Peso: 2600g

Parâmetros/Tempo	T Basal	T Pneumo	T Hemorragia	T Final
FC (bpm)	298	282	292	283
PAS (mmHg)	111	121	111	99
PAM (mmHg)	81	86	79	87
PAD (mmHg)	64	76	61	77
SpO ₂ (%)	94	93	93	98
T (°C)	39,4	38,4	38,2	38,3
EtCO ₂ (mmHg)	43	45	45	40
CO _{2ins} (mmHg)	0	1	1	1
FiO ₂ (%)	100	99	100	100
FeO ₂ (%)	92	93	92	94
% ISO insp	1,2	1,2	1,2	1,2
% ISO exp	1	1,1	1,1	1,1
PIP (cmH ₂ O)	13	23	23	13
I:E	01:02	01:02	01:02	01:02
FR (vpm)	18	28	24	16
VC (ml)	31	38	31	30
Vmin	0,3	0,8	0,5	0,4
PAW média (cmH ₂ O)	5	9	8	4
Cdin (ml/cmH ₂ O)	1,8	1,4	1	2,1
PS apnéia (mmHg)	104,8	121	114,3	111,5
VPS (mmHg)	10,6	20	25,9	12,5
Delta Up (mmHg)	2,7	6,1	4,7	4,2
Delta Down (mmHg)	7,9	13,9	21,2	8,3
pH	7,35	7,355	7,312	7,423
PaCO ₂ (mmHg)	42,7	44,8	49	32,4
PaO ₂ (mmHg)	445,3	413,3	408,6	178,3
SaO ₂	99,9	99,9	99,9	99,4
BE (mmol/l)	-1,9	-0,8	-2,1	-2,1
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	22,3	23,9	23,6	20,5
Lactato (mmol/l)	1,8	1,3	1,3	1,2
Ht (%)	22,9	24,3	22,3	20,7
Na (mmol/l)	146	146	145	154
K (mmol/l)	3,3	3,6	4,3	3,3
% VPS	10	17	23	11

Animal # 11 Peso: 2680g

Parâmetros/ Tempo	T Basal	T Pneumo	T Hemorragia	T Final
FC (bpm)	209	235	237	224
PAS (mmHg)	79	93	92	74
PAM (mmHg)	61	73	81	67
PAD (mmHg)	41	60	73	60
SpO ₂ (%)	100	100	100	97
T (°C)	38,4	37,8	37,4	37,2
EtCO ₂ (mmHg)	44	44	45	42
CO _{2ins} (mmHg)	0	0	1	0
FiO ₂ (%)	99	98	99	99
FeO ₂ (%)	92	93	92	92
% ISO insp	0,9	0,9	1	0,9
% ISO exp	0,8	0,8	0,9	0,9
PIP (cmH ₂ O)	12	26	26	14
I:E	01:02	01:02	01:02	01:02
FR (vpm)	16	27	24	20
VC (ml)	30	30	30	30
Vmin	0,5	1	0,7	0,9
PAW média (cmH ₂ O)	5	10	8	6
Cdin (ml/cmH ₂ O)	2,3	1,3	1,3	3
PS apnéia (mmHg)	76,8	77,6	91,6	69,6
VPS (mmHg)	9,5	11,5	18,2	10
Delta Up (mmHg)	1,9	7	4,5	1,4
Delta Down (mmHg)	7,6	4,5	13,6	8,6
pH	7,438	7,415	7,354	7,48
PaCO ₂ (mmHg)	41,3	51,3	51,4	35,8
PaO ₂ (mmHg)	367,9	338,1	263,3	395,5
SaO ₂	99,9	99,8	99,7	99,9
BE (mmol/l)	3,5	6,6	1,9	3,5
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	27	31,9	27,7	26,4
Lactato (mmol/l)	1,4	1,3	1,3	1,5
Ht (%)	21,9	24,1	19,8	19,7
Na (mmol/l)	146	150	152	143
K (mmol/l)	3,4	3,5	3,5	3,3
% VPS	12	15	20	14

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinsky MR. Rationale for cardiovascular monitoring. *Curr Opin Crit Care* 2003;9(3):222-4.
2. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003;348(1):5-14.
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
4. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *Jama* 1996;276(11):889-97.
5. Polanczyk CA, Rohde LE, Goldman L, Cook EF, Thomas EJ, Marcantonio ER, et al. Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: an observational study. *Jama* 2001;286(3):309-14.

6. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290(20):2713-20.
7. Jellinek H, Krafft P, Fitzgerald RD, Schwarz S, Pinsky MR. Right atrial pressure predicts hemodynamic response to apneic positive airway pressure. *Crit Care Med* 2000;28(3):672-8.
8. Magder S, Lagonidis D, Erice F. The use of respiratory variations in right atrial pressure to predict the cardiac output response to PEEP. *J Crit Care* 2001;16(3):108-14.
9. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004;32(3):691-9.
10. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121(6):2000-8.
11. Hein HA, Joshi GP, Ramsay MA, Fox LG, Gawey BJ, Hellman CL, et al. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy in patients with severe cardiac disease. *J Clin Anesth* 1997;9(4):261-5.
12. Cunningham AJ, Brull SJ. Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. *Anesth Analg* 1993;76(5):1120-33.

13. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993;76(5):1067-71.
14. Safran DB, Orlando R, 3rd. Physiologic effects of pneumoperitoneum. *Am J Surg* 1994;167(2):281-6.
15. Safran D, Sgambati S, Orlando R, 3rd. Laparoscopy in high-risk cardiac patients. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176(6):548-54.
16. Andersson L, Wallin CJ, Sollevi A, Odeberg-Wernerman S. Pneumoperitoneum in healthy humans does not affect central blood volume or cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43(8):809-14.
17. Gannedahl P, Odeberg S, Brodin LA, Sollevi A. Effects of posture and pneumoperitoneum during anaesthesia on the indices of left ventricular filling. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(2):160-6.
18. Rick JJ, Burke SS. Respirator paradox. *South Med J* 1978;71(11):1376-8, 1382.
19. Massumi RA, Mason DT, Vera Z, Zelis R, Otero J, Amsterdam EA. Reversed pulsus paradoxus. *N Engl J Med* 1973;289(24):1272-5.
20. Bilchick KC, Wise RA. Paradoxical physical findings described by Kussmaul: pulsus paradoxus and Kussmaul's sign. *Lancet* 2002;359(9321):1940-2.

21. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005;103(2):419-28; quiz 449-5.
22. Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology* 1966;27(5):584-90.
23. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957;189(3):609-15.
24. Pinsky MR. Determinants of pulmonary arterial flow variation during respiration. *J Appl Physiol* 1984;56(5):1237-45.
25. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004;30(9):1734-9.
26. Amore JN, Santamore WP. Venous collapse and the respiratory variability in systemic venous return. *Cardiovasc Res* 1994;28(4):472-9.
27. Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F. Influence of superior vena cava zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiology* 2001;95(5):1083-8.

28. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med* 2003;29(9):1426-34.
29. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 2000;4(5):282-9.
30. 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;72(6):966-70.
31. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation* 1983;68(2):266-74.
32. Poelaert JI, Visser CA, Everaert JA, De Deyne CS, Decruyenaere J, Colardyn FA. Doppler evaluation of right ventricular outflow impedance during positive-pressure ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8(4):392-7.
33. 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;87(5):1644-50.
34. Theres H, Binkau J, Laule M, Heinze R, Hundertmark J, Blobner M, et al. Phase-related changes in right ventricular cardiac output under

- volume-controlled mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1999;27(5):953-8.
35. Brower R, Wise RA, Hassapoyannes C, Bromberger-Barnea B, Permutt S. Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. *J Appl Physiol* 1985;58(3):954-63.
36. Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, et al. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(6):671-6.
37. Pinsky MR, Matuschak GM, Klain M. Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 1985;58(4):1189-98.
38. Abel JG, Salerno TA, Panos A, Greyson ND, Rice TW, Teoh K, et al. Cardiovascular effects of positive pressure ventilation in humans. *Ann Thorac Surg* 1987;43(2):198-206.
39. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Mechanism of reduced LV afterload by systolic and diastolic positive pleural pressure. *J Appl Physiol* 1988;65(3):1244-50.
40. Scharf SM, Brown R, Saunders N, Green LH. Hemodynamic effects of positive-pressure inflation. *J Appl Physiol* 1980;49(1):124-31.

-
41. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004;30(9):1834-7.
 42. Santamore WP, Amoore JN. Buffering of respiratory variations in venous return by right ventricle: a theoretical analysis. *Am J Physiol* 1994;267(6 Pt 2):H2163-70.
 43. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of Blood Flow in Isolated Lung; Relation to Vascular and Alveolar Pressures. *J Appl Physiol* 1964;19:713-24.
 44. Preisman S, Pfeiffer U, Lieberman N, Perel A. New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med* 1997;23(6):651-7.
 45. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):935-9.
 46. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth* 2002;88(1):124-6.

-
47. Bendjelid K, Suter PM, Romand JA. The respiratory change in preejection period: a new method to predict fluid responsiveness. *J Appl Physiol* 2004;96(1):337-42.
 48. Lai HY, Yang CC, Huang FY, Lee Y, Kuo YL, Kuo TB. Respiratory-related arterial pressure variability as an indicator of graded blood loss: involvement of the autonomic nervous system. *Clin Sci (Lond)* 2003;105(4):491-7.
 49. 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;67(4):498-502.
 50. Dalibon N, Schlumberger S, Saada M, Fischler M, Riou B. Haemodynamic assessment of hypovolaemia under general anaesthesia in pigs submitted to graded haemorrhage and retransfusion. *Br J Anaesth* 1999;82(1):97-103.
 51. Rooke GA, Schwid HA, Shapira Y. The effect of graded hemorrhage and intravascular volume replacement on systolic pressure variation in humans during mechanical and spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 1995;80(5):925-32.
 52. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. The arterial pressure waveform during acute ventricular failure and synchronized external chest compression. *Anesth Analg* 1989;68(2):150-6.

-
53. 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.
 54. 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;88(5):716-8.
 55. Paiva Fo O, Braz J, Silva F, Pedro T, Nascimento Jr P. Variação da Pressão Sistólica como Indicadora Precoce de hipovolemia e Guia de Reposição Volêmica com Solução Hiperosmótica e Hiperoncótica no Cão. *Rev Bras Anesthesiol* 2003;53(3):361-376.
 56. Paiva Fo O. Importância da variação da pressão sistólica em comparação com parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação na avaliação da reposição volêmica com solução de pequenos e grande volumes. Estudo experimental no cão. Botucatu: UNESP; 2005.
 57. Coriat P, Vrillon M, Perel A, Baron JF, Le Bret F, Saada M, et al. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 1994;78(1):46-53.
 58. Segal E, Pizov R. Systolic pressure variation (SPV) not only in hypovolemia. *Anesth Analg* 1994;79(6):1214.

-
59. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. Systolic pressure variation is greater during hemorrhage than during sodium nitroprusside-induced hypotension in ventilated dogs. *Anesth Analg* 1988;67(2):170-4.
 60. Pizov R, Segal E, Kaplan L, Floman Y, Perel A. The use of systolic pressure variation in hemodynamic monitoring during deliberate hypotension in spine surgery. *J Clin Anesth* 1990;2(2):96-100.
 61. Ornstein E, Eidelman LA, Drenger B, Elami A, Pizov R. Systolic pressure variation predicts the response to acute blood loss. *J Clin Anesth* 1998;10(2):137-40.
 62. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998;89(6):1313-21.
 63. Gunn SR, Pinsky MR. Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(3):212-7.
 64. Weiss YG, Oppenheim-Eden A, Gilon D, Sprung CL, Muggia-Sullam M, Pizov R. Systolic pressure variation in hemodynamic monitoring after severe blast injury. *J Clin Anesth* 1999;11(2):132-5.
 65. Stoneham MD. Less is more ... using systolic pressure variation to assess hypovolaemia. *Br J Anaesth* 1999;83(4):550-1.
 66. Dalibon N, Guenoun T, Journois D, Frappier J, Safran D, Fischler M. The clinical relevance of systolic pressure variations in anesthetized

- nonhypotensive patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17(2):188-92.
67. Carlos RV, Bittar CS, Lopes MR, Auler Jr JOC. Variação da pressão sistólica como método diagnóstico da hipovolemia durante anestesia para cirurgia cardíaca. *Rev Bras Anesthesiol* 2005;55(1):3-18.
68. Tournadre JP, Allaouchiche B, Cayrel V, Mathon L, Chassard D. Estimation of cardiac preload changes by systolic pressure variation in pigs undergoing pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(3):231-5.
69. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004;126(5):1563-8.
70. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):134-8.
71. Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM, et al. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(2):132-8.
72. Feig BW, Berger DH, Dougherty TB, Dupuis JF, Hsi B, Hickey RC, et al. Pharmacologic intervention can reestablish baseline hemodynamic

- parameters during laparoscopy. *Surgery* 1994;116(4):733-9; discussion 739-41.
73. Struthers AD, Cuschieri A. Cardiovascular consequences of laparoscopic surgery. *Lancet* 1998;352(9127):568-70.
74. Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM, Jung LD. Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. *Chest* 1996;110(3):810-5.
75. Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effect of increased abdominal pressure. *J Surg Res* 1981;30(3):249-55.
76. Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, Heyman HJ, Bonnet RF. Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology* 1975;42(3):281-7.
77. Robotham JL, Wise RA, Bromberger-Barnea B. Effects of changes in abdominal pressure on left ventricular performance and regional blood flow. *Crit Care Med* 1985;13(10):803-9.
78. Ho HS, Saunders CJ, Corso FA, Wolfe BM. The effects of CO₂ pneumoperitoneum on hemodynamics in hemorrhaged animals. *Surgery* 1993;114(2):381-7; discussion 387-8.
79. Grundel K, Bohm B, Bauwens K, Junghans T, Scheiba R. Influence of acute hemorrhage and pneumoperitoneum on hemodynamic and respiratory parameters. *Surg Endosc* 1998;12(6):809-12.

-
80. Graham AJ, Jirsch DW, Barrington KJ, Hayashi AH. Effects of intraabdominal CO₂ insufflation in the piglet. *J Pediatr Surg* 1994;29(9):1276-80.
 81. Masey SA, Koehler RC, Ruck JR, Pepple JM, Rogers MC, Traystman RJ. Effect of abdominal distension on central and regional hemodynamics in neonatal lambs. *Pediatr Res* 1985;19(12):1244-9.
 82. Portilla E, Garcia D, Rodriguez-Reynoso S, Castanon J, Ramos L, Larios F. Arterial blood gas changes in New Zealand white rabbits during carbon dioxide-induced pneumoperitoneum. *Lab Anim Sci* 1998;48(4):398-400.
 83. Richard L, Bures E, Lacoste L, Declerck A, Carretier M, Debaene B, et al. Pigs are not a reliable experimental model in the study of the haemodynamic and respiratory effects of CO₂ pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(1):74-9.
 84. Lentschener C, Axler O, Fernandez H, Megarbane B, Billard V, Fouqueray B, et al. Haemodynamic changes and vasopressin release are not consistently associated with carbon dioxide pneumoperitoneum in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(5):527-35.
 85. Gueugniaud PY, Abisseror M, Moussa M, Godard J, Foussat C, Petit P, et al. The hemodynamic effects of pneumoperitoneum during laparoscopic surgery in healthy infants: assessment by continuous

- esophageal aortic blood flow echo-Doppler. *Anesth Analg* 1998;86(2):290-3.
86. Kelman GR, Swapp GH, Smith I, Benzie RJ, Gordon NL. Cardiac output and arterial blood-gas tension during laparoscopy. *Br J Anaesth* 1972;44(11):1155-62.
87. Lenz RJ, Thomas TA, Wilkins DG. Cardiovascular changes during laparoscopy. Studies of stroke volume and cardiac output using impedance cardiography. *Anaesthesia* 1976;31(1):4-12.
88. Marshall RL, Jebson PJ, Davie IT, Scott DB. Circulatory effects of carbon dioxide insufflation of the peritoneal cavity for laparoscopy. *Br J Anaesth* 1972;44(7):680-4.
89. Liu SY, Leighton T, Davis I, Klein S, Lippmann M, Bongard F. Prospective analysis of cardiopulmonary responses to laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 1991;1(5):241-6.
90. Branche PE, Duperret SL, Sagnard PE, Boulez JL, Petit PL, Viale JP. Left ventricular loading modifications induced by pneumoperitoneum: a time course echocardiographic study. *Anesth Analg* 1998;86(3):482-7.
91. Hachenberg T, Ebel C, Czorny M, Thomas H, Wendt M. Intrathoracic and pulmonary blood volume during CO₂-pneumoperitoneum in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42(7):794-8.

-
92. Hofer CK, Zalunardo MP, Klaghofer R, Spahr T, Pasch T, Zollinger A. Changes in intrathoracic blood volume associated with pneumoperitoneum and positioning. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(3):303-8.
 93. Crosfill ML, Widdicombe JG. Physical Characteristics of the chest and lungs and the work of breathing in different mammalian species. *Physio* 1961;158:1-14.
 94. Bussab W, Morettin PA. *Estatística Básica*. 4a. ed. São Paulo: Atual; 2002.
 95. Johnson RA, Wichern DW. *Applied Multivariate Statistical Analysis*. 4th ed. New Jersey: Prentice-Hall; 1998.
 96. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 1996.
 97. Tournadre JP, Cayrel V, Guiraud M, Bouletreau P, Chassard D. Systolic Pressure Variation (SPV) may fail to reflect preload in pigs with pneumoperitoneum. *International Anesthesia Research Society* 1998;86(2 S (Supplement)):111S.
 98. Lang SM, Eglen RM, Henry AC. Acetylpromazine administration: its effect on canine haematology. *Vet Rec* 1979;105(17):397-8.
 99. Brock N. Acepromazine revisited. *Can Vet J* 1994;35(7):458-9.
 100. Bonetti E. *Estudo comparativo entre anestesia com uso de ventilação mecânica em circuito sem reinalação versus circuito com reinalação e*

- baixo fluxo, em animais com baixo peso. Modelo experimental em coelhos* [dissertação] [mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2000.
101. Auler Jr JOC, Fonseca EB, Bliacheriene F, Otsuki DA, Fantoni DT. Systolic pressure variation during volume or pressure controlled ventilation. Experimental study in rabbits. *Medicina Intensiva* 2005;22(Suplemento 1):201.
 102. Sprung J, Mackenzie CF, Green MD, O'Dwyer J, Barnas GM. Chest wall and lung mechanics during acute hemorrhage in anesthetized dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(5):608-12.
 103. Bliacheriene F, Auler Jr JOC, Fonseca EB, Bliacheriene S. Systolic pressure variation is a sensitive method to detect hemodynamic changes during pneumoperitoneum. An experimental study. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22(Suppl. 34):47.
 104. Guz A, Innes JA, Murphy K. Respiratory modulation of left ventricular stroke volume in man measured using pulsed Doppler ultrasound. *J Physiol* 1987;393:499-512.
 105. Lai HY, Yang CC, Cheng CF, Huang FY, Lee Y, Shyr MH, et al. Effect of esmolol on positive-pressure ventilation-induced variations of arterial pressure in anaesthetized humans. *Clin Sci (Lond)* 2004;107(3):303-8.

-
106. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot JP, Raphael JC, Gajdos P, et al. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Crit Care Med* 2001;29(7):1380-5.
 107. Morelot-Panzini C, Lefort Y, Derenne JP, Similowski T. Simplified method to measure respiratory-related changes in arterial pulse pressure in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2003;124(2):665-70.
 108. Gardner RM. Direct blood pressure measurement--dynamic response requirements. *Anesthesiology* 1981;54(3):227-36.
 109. Smulyan H, Safar ME. Systolic blood pressure revisited. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(7):1407-13.
 110. Dorman T, Breslow MJ, Lipsett PA, Rosenberg JM, Balser JR, Almog Y, et al. Radial artery pressure monitoring underestimates central arterial pressure during vasopressor therapy in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1998;26(10):1646-9.
 111. Stern DH, Gerson JI, Allen FB, Parker FB. Can we trust the direct radial artery pressure immediately following cardiopulmonary bypass? *Anesthesiology* 1985;62(5):557-61.
 112. Jardin F. Cyclic changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2004;30(6):1047-50.
 113. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid

- responsiveness in patients with reduced cardiac function. Crit Care Med 2003;31(5):1399-404.
114. Castanon J, Portilla E, Rodriguez E, Gonzalez V, Silva H, Ramos A. A new technique for laparoscopic repair of hypertrophic pyloric stenosis. J Pediatr Surg 1995;30(9):1294-6.
115. Maarek JM, Holschneider DP, Yang J, Pniak SN, Rubinstein EH. Transcutaneous fluorescence dilution cardiac output and circulating blood volume during hemorrhagic hypovolemia. Anesthesiology 2005;102(4):774-82.
116. Karatzas ND, Kallaras KI, Heal AV. Red blood cell volume (RBCV) and blood volume (BV) in male albino (NZW) rabbits with 99mTc. Int J Rad Appl Instrum B 1988;15(5):525-8.
117. Trauma ACoSCo. Advanced Trauma Life Support for Physicians. In: Surgeons ACo, editor. Advanced Trauma Life Support for Physicians. 6th ed. ed. Chicago: American College of Surgeons; 1997. p. 108.

10 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

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

Coriat P. Detecção de hipovolemia no intra-operatório. In: Braz JRC, Auler Jr JOC, Amaral JLG, Coriat P. *O Sistema Cardiovascular e a Anestesia*. São Paulo: Fundação Editora da UNESP: Artes Médicas; 1996. p.119-124.

Cunha AC, Freddi MJAL, Crestana MF, Aragão MS, Cardoso SC, Vilhena V. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. São Paulo: Serviço de Biblioteca e documentação – SBD/FMUSP; 2004.

Houaiss A, Villar MS, Franco FMM. *Minidicionário Houaiss de Língua Portuguesa*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Objetiva; 2004.