



Comparação dos parâmetros de monitoramento de ovelhas saudáveis anestesiadas submetidas a quatro diferentes pressões intra-abdominais

Monitoring comparison of anaesthetised healthy sheep submitted to four different intraabdominal pressures

Liana Villela de Gouvea^{*†1} , Paulo Roberto Loureiro do Nascimento^{†1} , Thiago Ravache Sobreira Leite^{†1} , André Luís de Souza Teixeira¹ , Paulo César do Amaral Ribeiro da Silva¹ , José Aurelino Damasceno Ferreira Filho¹ , Michel José Sales Abdalla Helayel¹ , Amary Nascimento Júnior¹ , Marina Galindo Chernard¹ , Luiza de Albuquerque Carvalho¹ , Pedro Leme Silva^{‡2} , Daniel Augusto Barroso Lessa^{†1}

1 Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, Brasil

2 Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

*autor correspondente: lianavg@id.uff.br

#Estes autores contribuíram igualmente para este trabalho. #Estes autores supervisionaram igualmente este trabalho.

Recebido: 24 de março de 2024. Aceito: 06 de dezembro de 2024. Publicado: 07 de maio de 2025. Editor: Luiz Augusto B. Brito

Resumo: O modelo ovino é usado para uma variedade de estudos em laparoscopia, bem como em procedimentos de rotina, como aspiração de óócitos e inseminação artificial. No entanto, pouca informação é publicada sobre os parâmetros de monitoramento, alterações da mecânica ventilatória e quando estas começam a ocorrer durante esses procedimentos com pneumoperitônio. Dez ovelhas Santa Inês adultas, saudáveis e não prenhes foram anestesiadas e ventiladas mecanicamente (VT, 15 ml.kg⁻¹; pressão expiratória final positiva, 3 cmH₂O; FiO₂, 1,0), randomizadas em um delineamento cruzado para quatro diferentes pressões intra-abdominais (PIA) como tratamentos: 0 mmHg (G1), 10 mmHg (G2), 12 mmHg (G3) e 15 mmHg (G4), por 60 min, com dados coletados a cada 10 min (FC, SpO₂, temperatura corporal, ETCO₂, PAS, PAD, PAM, CAMinsp, CAMexp, Ppico,_{rs}, VT e Cdyn). A tensão expiratória final de CO₂ (ETCO₂) aumentou ao longo do tempo em todos os grupos, exceto no G1. A pressão de pico nas vias aéreas (Ppico,_{rs}) e a complacência dinâmica (Cdyn) aumentaram ao longo do tempo em todos os grupos, mas foram significativamente maiores em G3 e G4 a partir dos 20min. A concentração alveolar mínima (CAM) durante a inspiração e expiração aumentou ao longo do tempo em todos os grupos, exceto no G1. Em 20 minutos do procedimento, foi possível verificar que nos grupos com maior PIA (G3 e G4) houve aumento da Pico,_{rs} e Cdyn, compatível com outros achados de importância clínica, como aumento do ETCO₂ e diminuição do VT e SpO₂. Portanto, 20 minutos após o procedimento, a monitorização deve ser mais criteriosa, principalmente em animais com condições de saúde prévias.

Palavras-chave: laparoscopia; pico de pressão nas vias aéreas; pneumoperitônio; complacência dinâmica.

Abstract: The sheep model is used for a variety of laparoscopy studies, as well as in routine procedures such as oocyte aspiration and artificial insemination. However, little information is published about the monitoring parameters and ventilatory mechanics changes and when they begin to occur during these procedures with pneumoperitoneum. Ten adult, healthy, non-pregnant Santa Inês sheep were anesthetized and mechanically ventilated (VT, 15 ml kg⁻¹; positive end-expiratory pressure, 3 cmH₂O; FiO₂, 1.0), randomized



in a crossover design for four different intra-abdominal pressures (IAP) as treatments: 0 mmHg (G1), 10 mmHg (G2), 12 mmHg (G3) and 15 mmHg (G4), for 60 min, with data collected every 10 min (HR, SpO₂, body temperature, ETCO₂, SAP, DAP, MAP, MACinsp, MACexp, Ppeak_{RS}, VT and Cdyn). End-expiratory CO₂ tension (ETCO₂) increased over time in all groups, except in G1. Peak airway pressure (Ppeak) and dynamic compliance (Cdyn) increased over time in all groups but were significantly higher in G3 and G4 from 20 min onwards. The minimum alveolar concentration (MAC) during inspiration and expiration increased over time in all groups, except G1. Within 20 minutes of the procedure, it was possible to notice that in the groups with higher IAP (G3 and G4) there was an increase in Ppeak and Cdyn, compatible with other findings of clinical importance such as an increase in ETCO₂, a decrease in VT and SpO₂. Therefore, 20 minutes after the procedure, monitoring must be more careful, especially in animals with previous health conditions.

Key-words: laparoscopy; airway peak pressure; pneumoperitoneum; dynamic compliance.

1. Introdução

O modelo de ovino é amplamente utilizado para uma variedade de estudos, como oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), transfusão relacionada à lesão pulmonar aguda (TRLPA), estudos proteogenômicos para entender a suscetibilidade seletiva à endotoxina, estudos CRASH-Sepsis e CRASH-Hemorrhage, estudos sobre lesão pulmonar aguda por inalação de fumaça, morte do tronco encefálico ovino (MTE), coração artificial BiVACOR e BiVAD, dispositivo de assistência ventricular esquerda ovino (DAVE) e estudos para avaliar a microcirculação cerebral⁽¹⁾. O modelo ovino também é de particular interesse para estudos de trauma por laparotomia ou laparoscopia em ovinos e humanos, devido à cavidade abdominal de tamanho semelhante e, embora as relações anatômicas sejam bastante diferentes, várias técnicas experimentais podem ser testadas inicialmente em ovinos⁽²⁾. Entretanto, em alguns relatos, pouca informação é publicada sobre o monitoramento do modelo animal, havendo lacunas significativas de informação, limitando, assim, a compreensão da reproduzibilidade ou traduzibilidade desses estudos⁽¹⁾.

Além de melhorar os padrões de bem-estar animal, a anestesia e a analgesia são essenciais para facilitar os procedimentos e melhorar a segurança dos animais e da equipe⁽³⁾. Também é um requisito durante intervenções em pesquisa animal minimizar ou eliminar a indução experimental de dor. Experimentos complexos usando modelos ovinos, portanto, necessitam de acesso a uma sala de cirurgia bem equipada com monitoramento avançado dos sistemas orgânicos e tecnologia de atendimento de ponta que permite a adaptação em tempo real da terapia, padronização da anestesia e práticas de cuidados críticos⁽¹⁾.

Em ovelhas, uma abordagem laparoscópica com pneumoperitônio, como visto na aspiração de óocitos e na inseminação artificial^(4,5), causa efeitos colaterais prejudiciais, como acidose, hipercapnia, redução do débito cardíaco, diminuição da complacência pulmonar, hipotermia e dor pós-operatória que foram associados a um pneumoperitônio estabelecido com insuflação de CO₂ durante a laparoscopia. Embora alguns autores afirmem que as alterações fisiológicas observadas com a insuflação de CO₂ nas pressões intra-abdominais (PIA) rotineiramente usadas em humanos e modelos animais são leves e transitórias em duração⁽⁶⁾, são necessárias pesquisas com diferentes protocolos anestésicos, ventilação, decúbitos e PIAs em ovelhas.

Até o momento, no entanto, existem estudos limitados que descrevem em detalhes as práticas de anestesia e monitoramento de ovinos em estabelecimentos de pesquisa biomédica com unidades de terapia intensiva (UTIs) modernas para grandes animais⁽¹⁾. Entretanto, alterações da mecânica ventilatória e da ecocardiografia no desfecho da laparoscopia com quatro PIAs diferentes já foram descritas⁽⁷⁾, e, portanto, este estudo tem como objetivo descobrir em que momento essas alterações começaram a ocorrer, reunindo e comparando dados de monitoramento de parâmetros no período transoperatório nessas diferentes PIAs, o que pode ser especialmente importante para animais com complicações de saúde submetidos a esses procedimentos e pesquisas futuras usando ovelhas como modelos animais.

2. Material e métodos

2.1 Ética

A aprovação ética para este estudo (Comitê de Ética nº 2115100418) foi fornecida pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil. Além das diretrizes éticas estabelecidas pelo Comitê da Universidade, o experimento seguiu as diretrizes ARRIVE descritas por Percie du Sert⁽⁸⁾.

2.2 Preparação animal

Foram utilizadas dez ovelhas Santa Inês adultas, sadias, não prenhes (Idade: $3,8 \pm 1,2$ anos, $48,8 \pm 5,6$ Kg). Elas foram examinadas clinicamente e mantidas em baias coletivas, alimentadas com capim Napier picado (*Pennisetum purpureum*), ração comercial (300g/dia/animal; 12% proteína), água e sal mineral *ad libitum*. Foram feitos hemograma, dosagem de proteínas totais, fibrinogênio, controle de parasitas e, 72 horas antes do procedimento experimental, todos os animais receberam metade da ração; 24 horas antes do procedimento foram submetidos a jejum alimentar e o fornecimento de água foi suspenso 6 horas antes do procedimento⁽⁹⁾.

2.3 Delineamento experimental e protocolo para dosagens

Todos os animais foram submetidos às seguintes pressões de pneumoperitônio: 0 mmHg (G1), 10 mmHg (G2), 12 mmHg (G3) e 15 mmHg (G4) em delineamento crossover randomizado⁽⁷⁾, considerando que G1 é o grupo CONTROLE. Assim, em cada ensaio, uma PIA foi selecionada aleatoriamente, e nenhum animal foi induzido a mesma PIA duas vezes. O intervalo entre as rodadas foi de 15 dias, que é o período médio utilizado na prática clínica para alta do paciente, e é suficiente para reduzir a concentração de fibrinogênio à condição basal⁽¹⁰⁾. Os tempos de coleta do IAP e da amostra foram escolhidos com base em procedimentos laparoscópicos anteriores em humanos^(11,12). O cronograma dos procedimentos está representado na Figura 1.

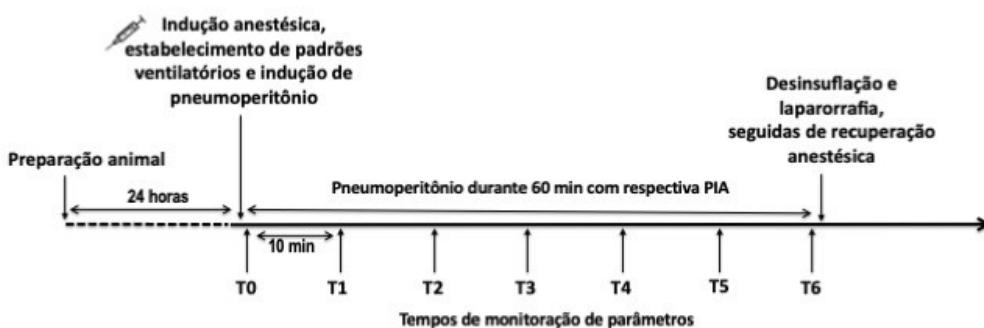


Figura 1. Desenho experimental.

Após a pesagem, o animal foi encaminhado para o centro cirúrgico. No procedimento anestésico foi, conforme Rodrigues et al. ⁽¹³⁾, sendo administrada medicação pré-anestésica composta por midazolam ($0,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Dormire®, Cristália, Butantã, Brasil) e meperidina ($3,0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, União Química, Embu-Guaçu, Brasil) na mesma seringa por via intramuscular (IM) e dipirona ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Ibasa, Porto Alegre, Brasil) por via intravenosa (IV). A indução anestésica foi realizada com $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de propofol IV (Midfarma, Mandaguaçu, Brasil) e, uma vez observado clinicamente o estado de inconsciência do animal, este foi colocado em decúbito esternal, sendo introduzido um tubo endotraqueal (Surgivet® FN7 – ID: 7mm; OD: 10mm; comprimento: 55cm) para manter o fluxo das vias aéreas, e conectando-o ao sistema de anestesia circular com capnógrafo (Dameca® Siesta Breasy, Rødovre, Dinamarca). Para manutenção anestésica, foi utilizado o agente anestésico isoflurano (Cristália, Itapira, Brasil), com fração vaporizada entre 1,5 e 2,5 volume por cento (V%)⁽¹⁴⁾. Posteriormente, foi iniciado citrato fentanil IV contínuo na taxa de $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ com bomba de infusão de seringa (Digicare®, Florida, USA).

O volume corrente (VC) foi ajustado para $15 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, a pressão positiva expiratória final (PEEP) foi fixada em $3 \text{ cmH}_2\text{O}$, a frequência respiratória média (FR) foi ajustada para 8 respirações por minuto (rpm), atendendo ao ideal que é entre 6 e 10 bpm⁽⁹⁾. Foi realizada cateterização da artéria femoral para monitorização contínua da pressão arterial, utilizando cateter 20G (Safelet NIPRO®, São Paulo, Brasil). Cinco minutos antes da insuflação da cavidade peritoneal com CO_2 , foi administrado $0,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de besilato de atracúrio (Tracur®, Cristália, Butantã, Brasil) por via intravenosa, para bloqueio neuromuscular. Após aquisição dos parâmetros cardiovasculares e ventilatórios, os animais foram submetidos às seguintes PIAs, conforme os grupos: G1 (0 mmHg), G2 (10 mmHg), G3 (12 mmHg) e G4 (15 mmHg).

O pneumoperitônio foi induzido e mantido pelo posicionamento da cânula-trocár de Hasson acoplada a um insuflador (Electronic Endoflator 264305 20, Karl Storz, Alemanha). Em seguida, foi iniciada a insuflação da cavidade peritoneal, gradativamente, com influxo de CO_2 de 5 L/min ⁽⁴⁾, em direção à PIA para cada grupo. Após atingir a PIA alvo, todos os animais foram rigorosamente submetidos a 60 minutos de pneumoperitônio. Após esse tempo, ocorreu a desinsuflação passiva. No G1, o dispositivo também permaneceu conectado o tempo todo, e a pressão foi mantida em 0 mmHg.

O manejo pós-operatório consistiu em analgesia com dipirona 50% (Dipirona Ibasa 50%, Laboratório Ibasa Ltda, Porto Alegre, Brasil) $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ IV a cada 24 horas, por cinco dias e enrofloxacina 10% (Zelotril, Agener União, Embu- Guaçu, Brasil) $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ IV, a cada 24 horas, durante sete dias. Os animais foram avaliados quanto à dor por meio de exames físicos e exames de sangue no pós-operatório⁽¹⁵⁾.

O sistema de anestesia e ventilação mecânica controlada (Dameca® Siesta Beasy, Rødovre, Dinamarca) permitiu monitorar PEEP, FR, pico de pressão nas vias aéreas ($P_{pico,_{RS}}$) e V_T . Portanto, pudemos calcular a complacência dinâmica (Cdyn) pela seguinte fórmula⁽¹⁶⁾:

$$Cdyn = VT \text{ (mL)} / (P_{pico,_{RS}} - PEEP)$$

2.5 Análise estatística

Não realizamos um cálculo formal do tamanho da amostra a priori, mas, em vez disso, usamos todas as ovelhas disponíveis (dez animais). O desfecho primário avaliado em um estudo anterior⁽⁷⁾ foi da variável ΔP_{RS} , cuja diferença, levando em consideração o tempo inicial e final do procedimento, obteve o tamanho do efeito calculado em 1,50. Dessa forma, fizemos uma análise *post-hoc* para calcular o poder estatístico alcançado ($1-\beta$ err prob = 0,88), que foi adequado. Assim sendo, cada variável foi testada para distribuição normal usando o teste de Shapiro-Wilk. Os dados foram apresentados como média \pm DP. Os resultados obtidos foram avaliados usando a Análise de Variância de Duas Vias (ANOVA de Duas Vias) para medidas repetidas (RM), seguida pelo teste de comparações múltiplas de Holm-Šídák *post-hoc* para interações entre grupos e tempos de amostragem. A significância para todos os testes foi assumida quando $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas descritas foram realizadas usando o Microsoft Excel e o GraphPad Prism versão 9.2.0 (La Jolla, CA, EUA).

3. Resultados

Os resultados estão expostos na Tabela 1 e na Figura 2 com os principais pontos relatados abaixo. Em resumo, as variáveis que apresentaram valores significativos entre os grupos foram a pressão de pico nas vias aéreas ($P_{pico,_{RS}}$) e a complacência dinâmica (Cdyn). A $P_{pico,_{RS}}$ aumentou ao longo do tempo em todos os grupos, com níveis significativamente maiores em G3 e G4 a partir do T2. A Cdyn diminuiu ao longo do tempo em todos os grupos, mostrando níveis significativamente menores em G3 e G4 a partir do T2. Além disso, a CAM insp e exp apresentaram diferenças significativas pontuais, mas nenhuma ao longo do tempo entre os grupos, embora tenha sido perceptível que o G1 apresentou os menores valores em T2, T3 e T4 para ambos. Algumas variáveis não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, mas seu comportamento aumentando ou diminuindo de acordo com a pressão pneumoperitoneal é perceptível. Por exemplo, os níveis de $ETCO_2$ foram maiores nos grupos com pneumoperitônio sustentado (G2, G3 e G4) em cada momento, e níveis aumentados podem ser notados a partir do T2, respectivamente. A FC e a temperatura diminuíram ao longo do tempo e a PAS, PAD e PAM aumentaram ao longo do tempo em todos os grupos sem diferença significativa. O VT e a SpO_2 não apresentaram diferenças significativas entre os grupos ou tempos.

Tabela 1. Estatística descritiva (média±DP) das variáveis monitoradas para comparação do mesmo grupo em momentos diferentes (linha) e grupos diferentes no mesmo momento (coluna).

Variáveis	Grupos	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Efeito tempo	Efeito grupo	Interação
FC (bpm)	G1 (0 mmHg)	128±16.7	108±17.3	98.8±20.9 ^a	94.2±18.4 ^a	93.4±17.9 ^a	95.7±20.6 ^a	102±18.3 ^a	p<0.0001	p<0.0001	p=0.895
	G2 (10 mmHg)	141±16.3	120±17.3 ^a	118±19.0 ^a	113±13.4 ^a	109±11.7 ^a	109±11.8 ^a	106±15.3 ^a			
	G3 (12 mmHg)	128±32.0	117±20.7	119±20.8	119±21.6	118±23.7	115±25.1	119±26.5			
	G4 (15 mmHg)	128±18.0	113±16.2 ^a	117±15.4	116±19.7	112±24.1	112±24.5	112±24.3			
SpO ₂ (%)	G1 (0 mmHg)	96.3±2.5	95.4±2.8	96.8±1.7	96.7±1.8	96.4±1.5	96.6±1.4	96.6±2.1	p=0.144	p=0.020	p=0.341
	G2 (10 mmHg)	96.6±2.3	96.6±1.8	96.0±1.8	95.8±1.8	95.4±2.6	95.8±1.9	95.8±1.2			
	G3 (12 mmHg)	94.8±3.4	96.4±2.9	95.7±3.8	96.5±4.1	95.6±3.9	94.8±4.2	94.4±4.2			
	G4 (15 mmHg)	97.8±6.2	96.6±3.9	94.8±1.9	95.5±1.9	93.7±3.7	92.5±4.7	92.0±7.2			
Temp. (°C)	G1 (0 mmHg)	37.5±0.6 ^c	37.0±0.6 ^c	36.7±0.6 ^c	36.4±0.6 ^c	36.2±0.5 ^c	36.0±0.6 ^c	35.9±0.5 ^c	p<0.0001	p=0.381	p=0.976
	G2 (10 mmHg)	37.0±0.8 ^c	36.6±0.6 ^c	36.4±0.7 ^c	36.1±0.6 ^c	35.9±0.6 ^c	35.7±0.6 ^b	35.6±0.6 ^b			
	G3 (12 mmHg)	37.2±0.5 ^c	36.8±0.6 ^c	36.4±0.7 ^c	36.3±0.6 ^c	36.0±0.6 ^c	35.8±0.7 ^b	35.7±0.2 ^b			
	G4 (15 mmHg)	37.5±0.9 ^c	37.1±0.9 ^c	36.9±0.8 ^c	36.7±0.8 ^c	36.4±0.8 ^c	36.2±0.8 ^c	36.1±0.7 ^c			
ETCO ₂ (mmHg)	G1 (0 mmHg)	49.0±5.6	45.4±5.7	43.6±6.2	42.3±6.5	42.2±6.7	42.9±6.3	45.5±8.1	p=0.0002	p=0.899	p=0.002
	G2 (10 mmHg)	45.8±5.6	42.7±6.3	43.5±6.3	44.7±7.0	45.8±7.1	45.9±6.5	46.8±7.3			
	G3 (12 mmHg)	44.8±7.7	40.8±8.4	44.0±6.5	46.2±6.7	46.9±7.2	47.6±6.7	48.7±8.2			
	G4 (15 mmHg)	47.5±6.1	43.9±5.6 ^a	43.5±6.4	46.2±6.6	46.4±7.2	47.8±7.4	50.4±7.8			
PAS (mmHg)	G1 (0 mmHg)	67.0±8.1	81.3±21.7	80.9±11.3	87.7±14.4	90.6±19.6	94.6±19.6	99.9±19.8 ^a	p<0.0001	p=0.622	p=0.015
	G2 (10 mmHg)	83.2±17.4	86.9±10.1	85±12.7	88.4±12.3	88.6±14.5	94.4±13.5	89.8±12.0 ^c			
	G3 (12 mmHg)	74.3±11.1 ^c	92.0±12.2	89.8±10.2	87.2±11.5	87.3±11.5	90.9±12.2	95.7±6.3 ^{T3, T4, T5,}			
	G4 (15 mmHg)	86.0±24.7	84.8±6.5	88.9±9.9	89.2±19.7	93.3±19.1	97.4±16.4	100.0±14.3 ^{T6}			
PAD (mmHg)	G1 (0 mmHg)	44.6±5.1	55.9±21.3	53.7±8.5	60.2±11.0	60.4±12.0	63.0±13.4	66.0±13.8	p<0.0001	p=0.409	p=0.160
	G2 (10 mmHg)	56.0±12.4	56.2±6.3	61.6±7.2	61.8±9.2	63.4±10.0	66.4±10.2	64.8±9.3 ^A			
	G3 (12 mmHg)	50.6±13.0	66.4±16.0	65.6±8.6 ^A	63.2±10.8	63.8±8.42	66.8±8.0	68.3±5.5			
	G4 (15 mmHg)	55.5±9.7 ^A	57.0±8.9	59.0±4.8	56.6±6.1	62.4±12.6	68.1±11.0	70.4±11.6			
PAM									p<0.0001	p=0.476	p=0.036

	G1 (0 mmHg)	53.6±6.4	63.2±17.0	63.2±8.5	70.7±12.2	71.3±13.0	74.4±15.7	79.2±15.2 ^a	^a vs T0	^A vs G1
	G2 (10 mmHg)	67.4±13.7	69.5±8.2	67.6±10.6	71.3±9.8	73.5±10.1	77.6±10.7	74.7±9.2		
	G3 (12 mmHg)	60.3±12.3	75.4±16.0	74.1±8.1 ^a	72.1±9.7	72.3±7.9 ^a	75.8±7.3 ^a	80.1±3.8 ^a	^d vs T3	
	G4 (15 mmHg)	65.6±10.5 ^A	66.7±7.8	72.2±10.7	69.2±10.9	72.5±13.0	78.5±10.9	82.5±10.7 ^d		
								p=0.006	p=0.267	p=0.006
CAM insp	G1 (0 mmHg)	1.1±0.15	1.1±0.21	0.94±0.18 ^e	0.96±0.17 ^e	0.99±0.17 ^e	1.1±0.22 ^e	1.2±0.19		
	G2 (10 mmHg)	1.1±0.18	1.1±0.17	1.2±0.14 ^A	1.1±0.15	1.1±0.17	1.1±0.16	1.2±0.15	^e vs T6	^A vs G1
	G3 (12 mmHg)	1.0±0.14	1.0±0.13	1.1±0.14	1.0±0.08	1.0±0.09	1.1±0.12	1.1±0.11		
	G4 (15 mmHg)	1.1±0.25	1.0±0.05	1.1±0.14	1.1±0.13	1.0±0.18	1.0±0.16	1.1±0.18		
								p<0.0001	p=0.241	p=0.002
CAM exp	G1 (0 mmHg)	0.9±0.2	0.9±0.1	0.8±0.0 ^e	0.8±0.07	0.8±0.07	0.9±0.1	1.0±0.2		
	G2 (10 mmHg)	0.8±0.2	0.9±0.1	1.0±0.1 ^A	1.0±0.1 ^A	1.0±0.2	1.0±0.1	1.0±0.1	^e vs T6	^A vs G1
	G3 (12 mmHg)	0.8±0.08 ^e	0.9±0.1	0.9±0.07 ^A	0.9±0.07	0.9±0.09	0.9±0.09	1.0±0.08	^f vs T5	
	G4 (15 mmHg)	0.8±0.2	0.8±0.0 ^f	1.0±0.1 ^A	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.0	1.0±0.1		
								p<0.0001	p=0.002	p<0.0001
Ppico,rs (cmH ₂ O)	G1 (0 mmHg)	14.0±2.4	13.7±2.8	13.0±1.9	13.6±2.5	13.4±2.3	14.6±3.9	14.3±2.7		
	G2 (10 mmHg)	13.8±2.4	13.8±2.5	14.7±1.9	15.2±2.0	15.2±2.1	15.7±2.1	15.9±2.6	^g vs T0, T1	^A vs G1
	G3 (12 mmHg)	13.8±2.5	14.5±2.8	17.6±3.4 ^{Ag}	18.2±2.5 ^{Bg}	18.3±2.5 ^{Bg}	18.6±2.5 ^g	18.9±2.6 ^{Adg}	^d vs T3	^B vs G1, G2
	G4 (15 mmHg)	13.2±1.3	14.2±2.8	19.0±3.6 ^{Bg}	18.8±3.3 ^{Bg}	19.2±3.3 ^{Bg}	19.1±3.1 ^g	19.9±3.9 ^{Ag}		
								p=0.055	p=0.433	p=0.628
V _T (mL/Kg)	G1 (0 mmHg)	15.3±0.5	15.7±1.0	15.7±0.9	15.7±0.9	15.7±0.9	15.6±1.0	15.6±1.0		
	G2 (10 mmHg)	15.7±1.8	16.0±2.4	16.1±2.7	16.1±2.7	15.9±2.5	16.0±2.5	16.1±3.0		
	G3 (12 mmHg)	15.3±0.6	15.5±0.9	15.5±0.9	15.6±1.0	15.5±1.1	15.4±1.2	15.3±1.2		
	G4 (15 mmHg)	14.6±1.6	15.4±0.8	15.3±0.9	14.7±1.9	14.7±1.9	14.5±2.0	14.5±2.0		
Cdyn (ml/cmH ₂ O)	G1 (0 mmHg)	65.5±8.1	70.7±10.5	74.4±8.5 ^e	71.3±11.8 ^e	71.7±11.2 ^e	67.0±15.1	65.5±12.0	^A vs G1	
	G2 (10 mmHg)	64.7±11.2 ^h	66.2±14.2 ^h	60.2±9.9 ^A	57.6±8.6 ^{eA}	57.5±12.5	55.1±10.2	55.3±11.8	^e vs T6	^B vs G1, G2
	G3 (12 mmHg)	65.7±11.1 ^h	62.6±11.8 ^h	45.8±4.8 ^B	46.6±7.0 ^B	45.9±6.3 ^A	44.7±6.5 ^A	43.8±6.4 ^A	^h vs T2, T3, T4, T5, T6	
	G4 (15 mmHg)	66.7±9.1	66.4±13.4	46.4±11.7 ^B	41.6±7.8 ^B	43.9±12.4 ^A	43.5±12.7 ^A	38.3±8.8 ^A		

Variáveis de monitoramento obtidas em T0(0min), T1(10min), T2(20min), T3(30min), T4(40min), T5(50min) e T6(60min) durante os procedimentos, expressas como média ± desvio padrão (DP) de dez animais em cada grupo, distribuídos em um modelo crossover randomizado. Os dados foram avaliados com ANOVA RM de duas vias e teste de comparações múltiplas post hoc de Holm–Sidák ($p < 0,05$). Legenda: Frequência cardíaca (FC), oximetria de pulso (SpO_2), temperatura (Temp.), dióxido de carbono total expirado (ETCO₂), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), concentração alveolar mínima na inspiração (CAM insp); concentração alveolar mínima na expiração (CAM exp), pressão de pico (Ppico,rs), volume corrente (V_T) e complacência dinâmica (Cdyn). ^a vs T0; ^b vs T0, T1, T2, T3, T4; ^c vs T0, T1, T2, T3, T4, T5, T6; ^d vs T3; ^e vs T6; ^f vs T5; ^g vs T0, T1; ^h vs T2, T3, T4, T5, T6.; ^A vs G1; ^B vs G1, G2.

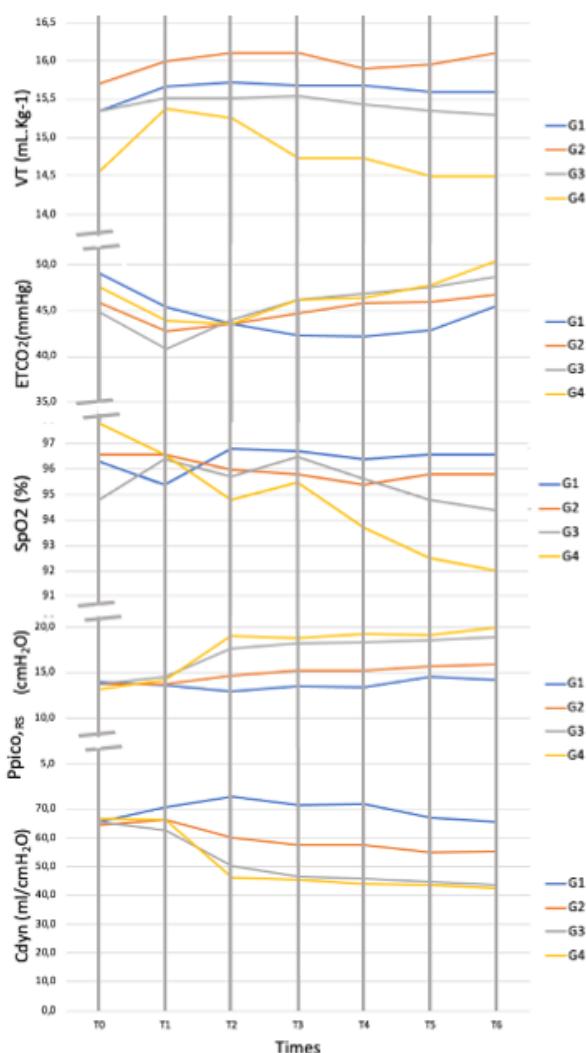


Figura 2. Gráfico linear dos valores médios de V_T , SpO_2 , $ETCO_2$, $Ppico_{rs}$ e $Cdyn$ ao longo do tempo.

4. Discussão

Estudos como este são importantes, pois modelos ovinos validados podem, até certo ponto, ser comparáveis a outros modelos animais, como o suíno, que podem gerar dados mecanicistas robustos que se prestam à pesquisa translacional⁽¹⁾. De fato, há uma correlação mais forte entre atelectasia e oxigenação ou shunt, respectivamente, em humanos ou ovelhas que respiram oxigênio puro, em comparação com porcos, uma vez que as diferenças interespécies na vasoconstricção pulmonar hipóxica (HPV) são mais próximas entre humanos e ovelhas do que outras espécies frequentemente usadas como modelos animais⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Portanto, o aumento de ovinos como modelo experimental requer conhecimento do monitoramento das alterações nessas condições do pneumoperitônio para melhorar o cuidado durante e após esses procedimentos.

Neste estudo, o G4 apresentou os menores valores de VT em todos os tempos e, a partir de 30 min, a $ETCO_2$ aumentou sensivelmente nos grupos com pneumoperitônio (G2, G3 e G4), até atingir os maiores valores aos 60 min. Em todos os grupos houve diminuição da $ETCO_2$ no T1 (10 min), porém, no T2 (20 min), G2, G3 e G4 voltaram a subir até o T6 (60 min), enquanto o oposto ocorreu com o G1, que aumentou apenas no tempo final (T6). Corroborando esses achados, houve diferença significativa entre a $PaCO_2$ do G3 e do G4 no tempo final (T6) ($70,3 \pm 7,1$ e $70,6 \pm 10,6$, respectivamente) quando comparado ao G1 ($57,1 \pm 8,3$)⁽⁷⁾.

Na sequência, nota-se que a partir do T4, embora os níveis de SpO_2 não tenham apresentado diferença significativa, seus valores no G4 são notavelmente menores que os demais grupos, principalmente quando comparados ao G1 e G2. Embora não tenha sido observada diferença significativa, o G4 apresentou valores maiores que todos os outros grupos. Em estudo com ovelhas anestesiadas sem pneumoperitônio, mas com diferentes posições de decúbito sob ventilação mecânica com ventilação controlada por pressão (pressão inspiratória máxima de 12 cmH₂O), o VT e o ETCO₂ permaneceram constantes nos animais em decúbito dorsal mesmo após 60 e 120 min⁽²⁰⁾. Portanto, esses achados podem ser decorrentes da insuflação peritoneal de CO₂, mas também das regiões basais dos pulmões, comprimidas pela elevação diafragmática devido à maior PIA, e consequentes atelectasias que aumentam o espaço morto e desequilibram a relação ventilação/perfusão, causando shunt e aumento da pressão arterial de CO₂ (PaCO₂)^(21,22).

A absorção de CO₂ pelo pneumoperitônio não é linear, é maior nos primeiros 30 minutos, tendendo a se estabilizar com o tempo⁽²²⁾. Entretanto, neste estudo, há uma queda dos níveis de ETCO₂ após 10 min (T1), com uma elevação gradual especialmente aos 30 min (T3) em G3 e G4, o que também pode ser notado pela inversão dos valores de G1 e G4 em T0 (49,0±5,6; 47,5±6,1) e T6 (45,5±8,1; 50,4±7,8), respectivamente. Isso é seguido por uma diminuição da SpO₂ que começou em T3, corroborando o fato de que atelectasia, espaço morto e razão ventilação/perfusão desequilibrada ocorreram e podem ter contribuído para isso.

Em um estudo com humanos, o ETCO₂ aumentou de forma constante e significativa de 29,5 para 36 mmHg após 10 min de PIA a 15 mmHg ($p<0,05$) sem quaisquer outras alterações e permaneceu em 35 mmHg 5 min após a deflação na posição de supino⁽²³⁾. Em suínos, uma das espécies utilizadas para estudos videolaparoscópicos, após 1 hora de pneumoperitônio com CO₂ a 16 mmHg, houve clara tendência à hipercapnia e acidose⁽²⁴⁾.

Corroborando achados anteriores, a mecânica respiratória piorou nos animais com aumento da PIA (G3 e G4), apresentando valores crescentes de Ppico_{RS} a partir de T1 em diante. A PIA pode causar enrijecimento da parede torácica e seus componentes, parede abdominal e músculo diafragma, o que por sua vez aumenta a pressão transmural e reflete o aumento da pressão das vias aéreas (Ppico_{RS}) durante a ventilação controlada por volume⁽²⁵⁾. Isso caracteriza uma redução de Cdyn, que em humanos durante procedimentos laparoscópicos com elevação da PIA pode ser de cerca de 50%, observada pelo incremento em Ppico_{RS}⁽²³⁾. Neste estudo, Cdyn foi significativamente abaixo de 50%, diminuindo de T2 em diante em G3 e G4, seguindo o comportamento inverso de Ppico_{RS}. Estudos demonstraram uma redução na complacência pulmonar com um aumento nas pressões de pico e platô das vias aéreas, juntamente com a redução na capacidade residual funcional, o que pode predispor à incompatibilidade ventilação-perfusão, levando à hipoxemia⁽²⁶⁾. Em estudo com ovelhas durante ventilação espontânea em decúbito lateral para ressonância magnética, após 10 minutos, os valores de F-shunt calculados neste grupo de ovelhas sugeriram que atelectasia se desenvolveu⁽²⁷⁾. Outro estudo determinou que a fração de shunt (Qs/Qt) em ovelhas durante a ventilação mecânica foi maior em ovelhas em decúbito lateral direito com 60 min de procedimento do que em ovelhas em decúbito lateral esquerdo ou dorsal⁽²⁰⁾. Essa informação é importante, pois há diferenças nas posições de decúbito, mas, mesmo assim, comprova que alterações na perfusão e complacência pulmonar ocorrem precocemente em ambas as situações.

Considerando a diminuição da FC, esta pode ocorrer pela ativação do tônus vagal com distensão peritoneal, podendo também levar a bradiarritmias e assistolia, durante a insuflação de gás carbônico (ou logo após) ou com tração sobre estruturas pélvicas^(28,29). Entretanto, neste estudo, G1 (0 mmHg) e G2 (10 mmHg) apresentaram a diminuição mais evidente ao longo do tempo e não puderam ser correlacionados com o efeito vagal do pneumoperitônio, nem com o aumento da profundidade da anestesia. Por exemplo, o monitoramento da CAM insp e exp mostrou diferenças muito sutis, o que é compatível com uma profundidade estável da anestesia. As pressões arteriais média, diastólica e sistólica aumentaram em todos os grupos ao longo do tempo. Foi demonstrado que o pneumoperitônio aumenta a PAM e a resistência vascular sistêmica (RVS) e pode diminuir o débito cardíaco (DC), pois pode causar compressão da aorta abdominal, aliado a efeitos neuroendócrinos que mesmo em curto prazo não podem ser negligenciados⁽³⁰⁻³²⁾. Em outro estudo com ovelhas sob anestesia inalatória durante 120 min e variação de decúbito, mas sem pneumoperitônio, não foram encontradas alterações de FC e PAM em decúbito dorsal, reforçando explicações anteriores para os achados de PAM, mas não de FC⁽²⁰⁾.

A pressão de platô nas vias aéreas não foi obtida ao longo do tempo, pois poderia influenciar outros parâmetros ventilatórios durante a realização da manobra de pinçamento do tubo traqueal, e sem essa variável não foi possível avaliar os valores de pressão de distensão e potência mecânica, estes só foram obtidos nos tempos inicial e final e foram maiores nos grupos com PIA em 12 e 15 mmHg⁽⁷⁾. No entanto, foi possível obter $P_{pico,RS}$ e calcular Cdyn em todos os momentos, o que também foi uma descoberta importante.

5. Conclusão

Em 20 min de procedimento foi possível notar que nos grupos com PIA mais elevada (12 e 15 mmHg) houve um comprometimento progressivo significativo na mecânica respiratória, expresso pelo aumento de $P_{pico,RS}$ e diminuição de Cdyn, e como consequência um aumento gradual nos valores de ETCO₂, que foi mais evidente em 60 min. Essas mudanças precoces vistas em pacientes saudáveis submetidos a PIAs mais elevadas durante a laparoscopia são de considerável importância, particularmente para pacientes com condições respiratórias debilitantes prévias.

Declaração de conflito de interesses

Nenhum dos autores tem qualquer conflito de interesses a declarar.

Declaração de disponibilidade de dados

Os dados serão fornecidos mediante solicitação.

Contribuições do autor

Conceituação: L. V. de Gouvêa, P. R. L. do Nascimento, T. R. S. Leite., D. A. B. Lessa e P. L. Silva. Curadoria de dados: L. V. de Gouvêa, P. R. L. do Nascimento e T. R. S. Leite. Análise formal: L. V. de Gouvêa e P. L. Silva. Aquisição de financiamento: D. A. B. Lessa, P. L. Silva e P. R. L. do Nascimento. Gestão de projetos: L. V. de Gouvêa, P. R. L. do Nascimento, T. R. S. Leite, D. A. B. Lessa, P. L. Silva., A. L. de S. Teixeira, P. C. do A. R. da Silva, J. A. D. Ferreira Filho e M. J. S. A. Helayel. Metodologia: D. A. B. Lessa, P. L. Silva, L. V. de Gouvêa, P. R. L. do Nascimento e T. R. S. Leite. Supervisão: D. A. B. Lessa e P. L. Silva. Investigação: L. V. de Gouvêa, P. R. L. do Nascimento, T. R. S. Leite, A. L. de S. Teixeira, P. C. do A. R. da Silva, J. A. D. Ferreira Filho, M. J. S. A. Helayel, A. N. Júnior, M. G. Chenard, L. de A. Carvalho e D. A. B. Lessa. Visualization: L. V. de Gouvêa, P. R. L. do Nascimento e T. R. S. Leite. Redação (rascunho original): L. V. de Gouvêa, P. R. L. do Nascimento e T. R. S. Leite. Redação (revisão e edição): L. V. de Gouvêa, P. R. L. do Nascimento, T. R. S. Leite, D. A. B. Lessa e P. L. Silva.

Agradecimentos

Assistência com o estudo: os autores expressam sua gratidão ao Grupo de Estudos, Pesquisa e Extensão em Caprinos e Ovinos (GEPECO) da Universidade Federal Fluminense (UFF) por fornecer os animais para este estudo e a todos os alunos de graduação e pós-graduação da UFF que estiveram envolvidos na execução dos experimentos. Agradecem também a Sandro Alves de Lima (Tech Service Equipamentos Médicos) e Eduardo Miranda (representante da Digicare) por fornecerem a anestesia e o equipamento de monitoração.

Referências

1. Chemonges S, Shekar K, Tung JP, et al. Optimal Management of the Critically Ill: Anaesthesia, Monitoring, Data Capture, and Point-of-Care Technological Practices in Ovine Models of Critical Care. BioMed Research International. 2014;2014:1-17. <https://doi.org/10.1155/2014/468309>.
2. Ewoldt JM, Anderson DE, Hardy J, Weisbrode SE. Evaluation of a Sheep Laparoscopic Uterine Trauma Model and Repeat Laparoscopy for Evaluation of Adhesion Formation and Prevention with Sodium Carboxymethylcellulose. Veterinary Surgery. 2004;33(6):668-672. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.2004.04090.x>.
3. Galatos AD. Anesthesia and Analgesia in Sheep and Goats. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice. 2011;27(1):47-59. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.007>.
4. Teixeira PPM, Cristina L, Franco ME, Ferguson T, Souza LF. Aspiração Folicular por Videolaparoscopia em Ovelhas Santa Inês: Descrições da Técnica. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. 2011;16. https://faef.revista.inf.br/images_arquivos/arquivos_destaque/wxtbZN2Du27xvTe_2013-6-25-17-3-12.pdf.
5. Padilha L, Teixeira P, Pires-Buttler E, et al. In vitro Maturation of Oocytes from Santa Ines Ewes Subjected to Consecutive Sessions of Follicular Aspiration by Laparoscopy. Reprod Dom Anim. 2014;49(2):243-248. <https://doi.org/10.1111/rda.12261>.
6. Scott J, Singh A, Valverde A. Pneumoperitoneum in Veterinary Laparoscopy: A Review. Veterinary Sciences. 2020;7(2):64. <https://doi.org/10.3390/vetsci7020064>.
7. do Nascimento PRL, de Gouvêa LV, Leite TRS, et al. Cardiorespiratory effects of different intraabdominal pressures in sheep: An experimental study. Physiological Reports. 2022;10(21). <https://doi.org/10.14814/phy2.15506>.
8. Percie du Sert N, Ahluwalia A, Alam S, et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. PLoS Biol. 2020;18(7):e3000411. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000411>.
9. Massone F. Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas: texto e atlas colorido. Grupo Gen - Guanabara Koogan; 2011. Accessed August 8, 2022. <http://site.ebrary.com/id/10707354>.
10. Mariano RSG, Uscategui RAR, Nociti RP, et al. Comparison of two surgical approaches for Laparoscopic Ovum Pick Up in Ewes. Arq Bras Med Vet Zootec. 2019;71(3):848-856. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-10336>.
11. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. Surg Endosc. 2002;16(7):1121-1143. <https://doi.org/10.1007/s00464-001-9166-7>.
12. Novitsky YW. Advantages of Mini-laparoscopic vs Conventional Laparoscopic Cholecystectomy: Results of a Prospective Randomized Trial. Arch Surg. 2005;140(12):1178. <https://doi.org/10.1001/archsurg.140.12.1178>.
13. Rodrigues JC, Teixeira-Neto FJ, Cerejo SA, et al. Effects of pneumoperitoneum and of an alveolar recruitment maneuver followed by positive end-expiratory pressure on cardiopulmonary function in sheep anesthetized with isoflurane-fentanyl. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 2017;44(4):841-853. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.05.017>.
14. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, Lumb WV, eds. Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4th ed. Blackwell Pub; 2007.
15. De Gouvêa LV, Leite TRS, Do Nascimento PRL, et al. Postprocedural clinical and laboratory evaluation of sheep submitted to different intrabdominal pressures during laparoscopy. Small Ruminant Research. 2023;228:107092. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2023.107092>.
16. Jo YY, Lee KC, Chang YJ, Jung WS, Park J, Kwak HJ. Effects of an Alveolar Recruitment Maneuver During Lung Protective Ventilation on Postoperative Pulmonary Complications in Elderly Patients Undergoing Laparoscopy. CIA. 2020;Volume 15:1461-1469. <https://doi.org/10.2147/CIA.S264987>.

17. Peake MD, Harabin AL, Brennan NJ, Sylvester JT. Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species. *Journal of Applied Physiology*. 1981;51(5):1214-1219. <https://doi.org/10.1152/jappl.1981.51.5.1214>.
18. Morrell NW, Nijran KS, Biggs T, Seed WA. Magnitude and time course of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in man. *Respiration Physiology*. 1995;100(3):271-281. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(95\)00002-U](https://doi.org/10.1016/0034-5687(95)00002-U).
19. Wolf SJ, Reske AP, Hammermüller S, et al. Correlation of Lung Collapse and Gas Exchange - A Computer Tomographic Study in Sheep and Pigs with Atelectasis in Otherwise Normal Lungs. Staffieri F, ed. PLoS ONE. 2015;10(8):e0135272. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135272>.
20. Prado Filho RR do, Sanches MC, Carregaro AB. Influence of recumbency on the pulmonary shunt in sevoflurane-anaesthetised sheep. *Cienc Rural*. 2022;52(11):e20210251. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20210251>.
21. Wahba RWM, Tessler MJ, Kleiman SJ. Acute ventilatory complications during laparoscopic upper abdominal surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1996;43(1):77-83. <https://doi.org/10.1007/bf03015963>.
22. Corrêa CMO, Brandão MJN, Hirata ES, Udelmann A. Considerações anestésicas na cirurgia laparoscópica. ABCD, arq bras cir dig. 2008;21(3):136-138. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202008000300009>.
23. Rauh R, Hemmerling TM, Rist M, Jacobi KE. Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2001;13(5):361-365. [https://doi.org/10.1016/S0952-8180\(01\)00286-0](https://doi.org/10.1016/S0952-8180(01)00286-0).
24. Lemos SL da S, Vinha JM, Silva IS, et al. Efeitos do pneumoperitônio com ar e CO₂ na gasometria de suínos. *Acta Cir Bras*. 2003;18(5):445-451. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502003000500010>.
25. Valenza F. Management of mechanical ventilation during laparoscopic surgery. Best Practice. Published online 2010:15. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2010.02.002>.
26. Atkinson TM, Giraud GD, Togioka BM, Jones DB, Cigarroa JE. Cardiovascular and Ventilatory Consequences of Laparoscopic Surgery. *Circulation*. 2017;135(7):700-710. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023262>.
27. Bellini L, Valentini A, Bernardini M. Comparison of the efficacy of two ventilatory strategies in improving arterial oxygen tension and content in anaesthetized sheep. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2020;47(4):552-556. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.02.008>.
28. Myles PS. Bradyarrhythmias and Laparoscopy: A Prospective Study of Heart Rate Changes with Laparoscopy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1991;31(2):171-173. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.1991.tb01811.x>.
29. Cohen RV, Filho JCP, Schiavon CA, Correa JLL. Alterações Sistêmicas e Metabólicas da Cirurgia Laparoscópica. 2003;1:5. https://www.sobracil.org.br/revista/rv010102/rbvc010102_077.pdf.
30. Hikasa Y, Okuyama K, Kakuta T, Takase K, Ogasawara S. Anesthetic potency and cardiopulmonary effects of sevoflurane in goats: comparison with isoflurane and halothane. *Can J Vet Res*. 1998 Oct;62(4):299-306. PMID: 9798097; PMCID: PMC1189498.
31. Hikasa Y, Saito K, Takase K, Ogasawara S. Clinical, cardiopulmonary, hematological and serum biochemical effects of sevo⁻urane and iso⁻urane anesthesia in oxygen under spontaneous breathing in sheep. *Small Ruminant Research*. Published online 2000:9. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(99\)00121-2](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(99)00121-2).
32. Koivusalo A -M., Lindgren L. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2000;44(7):834-841. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2000.440709.x>.