

ACURÁCIA DOS MÉTODOS OSCILOMÉTRICO (PETMAP®) E DOPPLER PARA AFERIÇÃO INDIRETA DA PRESSÃO ARTERIAL EM CORDEIROS

ACCURACY OF OSCILLOMETRIC (PETMAP™) AND DOPPLER METHODS TO INDIRECT MEASUREMENT OF BLOOD PRESSURE IN LAMBS

Carla Maria Vela Ulian^{1*}
Angie Paola Lagos Carvajal¹
Diana Rocio Becera Velasquez¹
Francisco José Teixeira Neto¹
Maria Lúcia Gomes Lourenço¹
Simone Biagio Chiacchio¹

¹Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

*Autora para correspondência - carlamvulian@gmail.com

Resumo

A fisiologia neonatal possui peculiaridades inerentes à faixa etária. O objetivo do estudo foi monitorar a pressão arterial sistêmica de cordeiros durante o período neonatal. Foram usados 20 cordeiros da raça Ile de France, a partir do nascimento e aos sete, 14, 21, 28 e 35 dias de vida. Os parâmetros analisados foram: frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) pelo método oscilométrico petMAP®, e PAS com Doppler. Também foi realizada a pressão invasiva para validar os métodos indiretos obtendo a média de 101,52 ± 12,04 mmHg. As médias utilizando o petMAP® foram: FC (156,38 ± 37,46 bpm); PAD (63,80 ± 11,14 mmHg); PAM (81,58 ± 11,83 mmHg); PAS (112,48 ± 15,68 mmHg) e PAS (90,27 ± 12,11 mmHg) com Doppler. Houve diferença significativa na FC e pressão arterial entre os momentos analisados. Os métodos indiretos diferiram entre si em 12,30 mmHg (superestimação de 11%). Comparando com a invasiva, os dois métodos superestimaram os valores da PAS em 4% e 16%, respectivamente, para Doppler e petMAP®. Os resultados mostraram que o método Doppler estabeleceu boa relação com a invasiva, sendo útil para aferição da PAS. O método oscilométrico necessita de maiores estudos para sua utilização em pequenos ruminantes.

Palavras-chave: Doppler; oscilométrico; ovinos; período neonatal; pressão arterial sistêmica.

Abstract

Neonatal physiology has peculiarities inherent to the age group. The objective of this study was to monitor the systemic arterial pressure in lambs during neonatal period. We used 20 Ile de France lambs, from birth and at 7, 14, 21, 28 and 35 days of life. The following parameters were analyzed: heart rate (HR), systolic (SBP), diastolic (DBP), and average blood pressure (ABP) by oscillometric method petMAP™, and SBP with Doppler. Invasive pressure validated indirect methods with the average 101.52 ± 12.04 mmHg. The averages with petMAP™ were as follows: HR (156.38 ± 37.46 bpm); DBP (63.80 ± 11.14 mmHg); ABP (81.58 ± 11.83 mmHg); SBP (112.48 ± 15.68 mmHg) and SBP by Doppler (90.27 ± 12.11 mmHg). There was significant difference in HR and blood pressure among the moments. Indirect methods differ between each other in 12.30 mmHg (overestimation of 11%). Comparing with the invasive methods, both overestimated values of 4% and 16% in PAS,

respectively, for Doppler and petMAP™. The results showed that the Doppler method has established a good relationship with the invasive one being useful for gauging the SBP. The oscillometric method requires larger studies to be used in small ruminants.

Keywords: Doppler; lamb; neonatal period; oscillometric; systemic blood pressure.

Recebido em: 24 agosto 2015

Aceito em: 04 março 2016

Introdução

O sistema cardiovascular dos recém-nascidos sofre diversas adaptações para que o indivíduo sobreviva ao ambiente extrauterino. Essas adaptações se iniciam logo após o parto e estão ligadas, principalmente, à substituição da circulação fetal pela pulmonar. A direção e velocidade do fluxo sanguíneo, pressão vascular e resistência periférica sofrem mudanças assim que o cordão umbilical é rompido e os desvios vasculares são ocluídos⁽¹⁻³⁾.

A avaliação da pressão sanguínea arterial (PA) é uma ferramenta importante e indispensável na prática clínica veterinária, devido à sua utilidade no diagnóstico, tratamento e acompanhamento de diversas doenças, bem como a monitorização de recém-nascidos e pacientes sob cuidados intensivos^(4,5). A mensuração invasiva é uma técnica precisa e considerada o “padrão ouro”, pois proporciona avaliação fidedigna da PA por ser realizada pela cateterização de uma artéria periférica. Entretanto é tecnicamente mais difícil e está sujeita a riscos como infecções e formação de trombos^(4,6-8).

As técnicas não invasivas mais utilizadas são o ultrassom Doppler e, mais recentemente na clínica de pequenos animais, o monitor oscilométrico petMAP® (Blood Pressure Measurement Device. Ramsey Medical, Inc. Patent No. D531,313 S). Os dois métodos dependem de um manguito que, acoplado ao membro do paciente, é inflado restringindo a passagem sanguínea. Sua desinflação permite o retorno arterial com registro da oscilação do fluxo^(9,10).

Há evidências na literatura de que os monitores oscilométricos sejam confiáveis e acurados em comparação com outros métodos para avaliação do período neonatal^(11,12). Com base na importância da determinação da PA e na escassez de dados sobre a espécie ovina, o objetivo deste estudo foi determinar a evolução dos níveis pressóricos em cordeiros neonatos do nascimento até o 35º dia de idade e comparar o uso dos métodos Doppler e petMAP®.

Material e Métodos

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA, protocolo nº 230/2012 da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP de Botucatu.

Foram avaliados 20 cordeiros da raça Ile de France, de ambos os sexos, entre o nascimento e o 35º dia de vida, pelos métodos oscilométrico (petMAP®) e Doppler. Foram feitas pesagens e aferições semanais a partir das 24 horas de vida e aos sete, 14, 21, 28 e 35 dias. Para a exatidão da leitura, foi essencial a escolha adequada do manguito, correspondendo à largura de 40% do diâmetro do membro torácico, na porção distal do rádio⁽¹³⁾. Após a colocação, o cordeiro foi posicionado de modo que não ocorresse nenhuma sustentação de peso sobre o membro e na posição mais confortável possível, permanecendo em repouso por cerca de cinco minutos⁽¹⁴⁾. A mensuração foi realizada por um único operador responsável pela medição da pressão, a fim de minimizar a variação individual nas

medições. Em cada avaliação foram obtidas sete tomadas consecutivas da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e frequência cardíaca (FC) com o petMAP®, e pressão arterial sistólica (PAS) com Doppler, em cada animal^(8,15,16).

A pressão invasiva foi realizada com seis cordeiros de 35 dias após as aferições com os métodos indiretos, de acordo com o protocolo proposto pelo *Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) para posterior comparação entre os valores de PAS invasiva e PAS por obtenção indireta. Os seis animais foram anestesiados e avaliados em normotensão (60 – 70 mmHg). Os cordeiros foram pré-medicados com fentanil (2,5 µg/kg, IM) para posterior canulação da artéria femoral com dispositivo intravenoso calibre 22G, conectado à torneira de três vias e sistema de condúite plástico heparinizado para administração de fármacos e de fluidoterapia de manutenção durante a anestesia (Ringer Lactato, 5 mL/kg/h). A anestesia foi induzida com propofol em dose necessária para permitir a intubação orotraqueal (5 mg/kg, IV). A manutenção foi feita com isoflurano diluído em oxigênio (O₂, fluxo de 50 a 100 mL/kg/min) sob ventilação controlada (volume corrente de 12 mL/kg).

O transdutor de pressão (Modelo: TruWave – PX260. Marca: Edwards Lifesciences, Irvine, California) foi posicionado na altura do coração e conectado a um monitor multiparamétrico para mensuração da pressão arterial sistólica (PAS). Após a instrumentação e estabilização do plano anestésico, com base na leitura da pressão direta, o estado de pressão arterial normal foi induzido, avaliando-se a performance dos monitores não invasivos com a faixa de pressão sistólica variando entre 60 e 70 mmHg. Para a redução da pressão arterial, a concentração expirada de isoflurano foi aumentada progressivamente; enquanto que para a elevação da pressão foram realizados ajustes da concentração expirada de isoflurano associados à administração de dopamina com o emprego de bomba de infusão contínua (taxa de infusão inicial: 5 µg/kg/min). A taxa de infusão de dopamina também foi ajustada em incrementos/decrementos de 2 µg/kg/min de forma a obter o nível pressórico desejado. Quando necessário, foi administrada fluidoterapia adicional (*bolus* de 15 mL/kg de Ringer lactato durante 20 minutos) concomitantemente à dopamina de forma a manter a PAS no nível desejado. Dentro da faixa de pressão avaliada (PAS entre 60 e 70 mmHg), foram alterados os valores de PAS de forma decrescente ou crescente, em incrementos ou decrementos de aproximadamente 10 mmHg em relação ao valor previamente obtido, com base nos valores de PAS fornecidos pelo método invasivo. A PAS foi considerada como estabilizada quando sua variação absoluta (para mais ou para menos) foi menor que 5 mmHg durante o período acima referido. Após a PAS ter se estabilizado no nível pressórico, foram anotados os valores obtidos com a pressão arterial direta.

A avaliação dos momentos estudados foi realizada por meio da técnica da análise de variância para o modelo de medidas repetidas, ANOVA. Quando a variável apresentou aderência à distribuição normal de probabilidade, optou-se pela técnica paramétrica de Bonferroni. Na ausência da normalidade optou-se pela técnica de Friedman complementada com o teste de comparações múltiplas de Dunn. A correlação entre as médias obtidas pelos métodos testados foi determinada pela análise de regressão linear de Pearson. Os resultados foram descritos sob a forma de média e desvio padrão, adotando-se o nível de significância de 5%.

Resultados e Discussão

Os valores das pressões obtidas com os métodos Doppler e oscilométrico e o peso estão descritos na Tabela 1, de acordo com os respectivos momentos de análise. Na Tabela 2 estão os valores de correlação, por momento, entre os métodos Doppler e oscilométrico petMAP®. Houve diferença estatística entre os momentos de análise em todos os parâmetros avaliados ($p < 0,05$).

Em relação ao peso, o ganho foi gradual e significativo no decorrer das semanas. Ao nascimento, a média geral de peso foi $4,16 \pm 0,90$ kg, alcançando $9,42 \pm 2,57$ kg aos 35 dias de idade. O fato de

os cordeiros passarem a experimentar outros alimentos, além do leite materno, propiciou o aumento de peso observado neste período. Os valores são semelhantes ao obtido em estudo com cordeiros mestiços Bergamácia x Ile de France, em que o peso ao nascimento foi de 4,97 kg, mas estão abaixo do peso observado ao desmame (45 dias) de 19 kg. A disponibilidade de alimentos para as mães durante a gestação e o tipo de suplementação dada aos filhotes podem estar relacionados à diferença entre os pesos⁽¹⁷⁾. Os dados também concordam com os resultados relatados para cordeiros Ile de France, que apresentaram média de 3,73 kg ao nascimento e ao final de 45 dias estavam com 14,55 kg. Nesse estudo os animais foram mantidos em confinamento com dieta de alta proteína, enquanto que no presente trabalho tanto mães quanto crias foram mantidos em regime semi-extensivo⁽¹⁸⁾.

Tabela 1. Média e desvio padrão das variáveis obtidas a partir dos métodos não invasivos de avaliação pressórica (Doppler e petMAP®) durante os momentos de avaliação em 20 cordeiros

	Peso	petMAP®				
		Doppler	PAS	PAD	PAM	PAS
24 h	4,16±0,90 ^a	82,25±9,22 ^a	56,45±8,43 ^a	73,16±9,99 ^a	101,07±15,67 ^a	190,54±28,10 ^a
7 dias	5,37±1,17 ^b	92,32±14,12 ^b	64,74±12,0 ^b	82,68±11,71 ^b	114,16±12,65 ^b	185,93±32,53 ^a
14 dias	6,60±1,55 ^c	89,65±13,48 ^{ab}	64,65±11,45 ^b	84,48±11,93 ^b	116,97±15,21 ^b	160,68±27,82 ^b
21 dias	7,72±1,96 ^d	96,85±14,91 ^b	66,03±9,93 ^b	84,81±10,83 ^b	118,42±14,03 ^b	138,45±25,81 ^c
28 dias	8,58±2,20 ^e	89,08±8,69 ^{ab}	67,65±10,50 ^b	83,87±9,77 ^b	113,16±12,95 ^b	128,42±28,41 ^c
35 dias	9,42±2,57 ^f	89,43±8,16 ^{ab}	63,32±10,12 ^{ab}	81,07±12,58 ^b	112,25±18,17 ^b	126,10±24,07 ^c

Peso (kg); Doppler – PAS (mmHg); petMAP® – PAD, PAM, PAS (mmHg), FC (bpm);

abcdef: números seguidos por letras indicam diferença estatística entre os momentos ($p < 0,05$).

Tabela 2. Medidas de associação (r) e coeficiente de correlação (r^2) entre os métodos não invasivos Doppler e petMAP®, por momento de avaliação em 20 cordeiros

Momento	r	r^2
24 horas	0,399	0,159
7 dias	0,488	0,200
14 dias*	0,825	0,680
21 dias	0,386	0,149
28 dias	0,182	0,033
35 dias	0,073	0,005

*: correlação com diferença estatística significativa ($p < 0,05$).

r – coeficiente de correlação; r^2 – coeficiente de determinação.

Medida de associação linear de Pearson (coeficiente de correlação linear); nível de significância ($p < 0,05$).

A FC diminuiu com o decorrer dos dias correspondendo aos resultados obtidos em estudo prévio com cordeiros neonatos, do nascimento ($170,09 \pm 37,72$ bpm) aos 35 dias de idade ($141,72 \pm 32,08$ bpm) da raça Bergamácia⁽¹⁹⁾. Para cordeiros da raça Comisana, relatou-se FC de 170 bpm e 110 bpm, respectivamente, ao nascimento e aos 30 dias de idade⁽¹⁹⁾. Os estudos apresentaram frequência acima da média correspondente aos adultos, 70 a 80 bpm⁽²⁰⁾. Isso se deve ao estresse gerado durante o parto e às constantes adaptações fisiológicas a que o neonato deve passar para sobreviver na vida extrauterina. Logo após o parto, a FC apresenta-se elevada para manutenção da perfusão, uma vez que o neonato apresenta menor resistência vascular periférica e menor volume sistólico⁽¹⁹⁾. Além

disso, o coração está sob controle do sistema autonômico que, durante as primeiras semanas de vida, tem atuação somente do sistema simpático⁽²¹⁾.

A pressão sistólica obtida pelo método Doppler variou em todos os momentos com pico de pressão aos 21 dias ($96,85 \pm 14,91$ mmHg). As variáveis mensuradas pelo aparelho oscilométrico petMAP® apresentaram aumento constante até os 21 dias (PAM) e 28 dias (PAS, PAD) com posterior decréscimo até os 35 dias, mas não ultrapassando o encontrado ao nascimento (24 horas) (Tabela 1). Verificou-se a pressão arterial em ovinos com o valor de $73,2 \pm 8,2$ mmHg para a pressão média de cordeiros entre dois e 23 dias de idade e $85 \pm 4,5$ mmHg para ovelhas adultas⁽²²⁾. Cordeiros mestiços (Merino x Border-Leicester) entre 16 e 20 dias de idade apresentaram PAM de 72,9 mmHg⁽²³⁾. Os dois estudos apresentaram valores para cordeiros abaixo dos descritos para ovinos adultos ($82,8 \pm 17,85$ mmHg)⁽²⁴⁾.

O aumento com o posterior decréscimo descrito neste trabalho demonstra a adaptação cardiovascular a que os recém-nascidos estão sujeitos. A circulação fetal possui baixa pressão, pois o circuito pulmonar está fechado e o sangue passa livremente entre as câmaras cardíacas através dos desvios vasculares. Ao nascimento, ocorre a ruptura do cordão umbilical e a primeira inspiração, ou seja, cessa a troca gasosa entre feto e placenta e a respiração é feita totalmente pelos pulmões. A pressão sanguínea se eleva para suprir a circulação sistêmica e a nova circulação pulmonar. Além desses fatores, com o passar das semanas, ocorre a diminuição da pressão arterial a níveis basais por ativação do sistema parassimpático e diminuição de catecolaminas circulantes^(3,25).

As médias obtidas pelos métodos não invasivos foram comparados ao valor médio da pressão invasiva em normotensão ($101,52 \pm 12,04$ mmHg), como apresentado na Figura 1. A PAS média observada durante o momento 35 dias com o método Doppler foi mais semelhante à pressão invasiva do que a obtida pelo método indireto petMAP®. A correlação entre os métodos indiretos e a pressão invasiva foi positiva sendo $r^2 = 0,389$ para Doppler (Figura 2) e $r^2 = 0,0002$ (Figura 3) para pressão sistólica obtida com aparelho petMAP®. Mesmo com correspondências positivas, deve-se atentar ao fato de que o Doppler superestima a pressão sistólica em 4,24 mmHg e o aparelho oscilométrico digital petMAP® em 16,56 mmHg.

A PAS aferida com petMAP® correlacionou-se à pressão aferida por Doppler somente aos 14 dias de idade ($r^2 = 0,680$, Tabela 2 e Figura 4), não sendo possível afirmar que o resultado obtido com o aparelho portátil seja fidedigno à avaliação quando feita com Doppler.

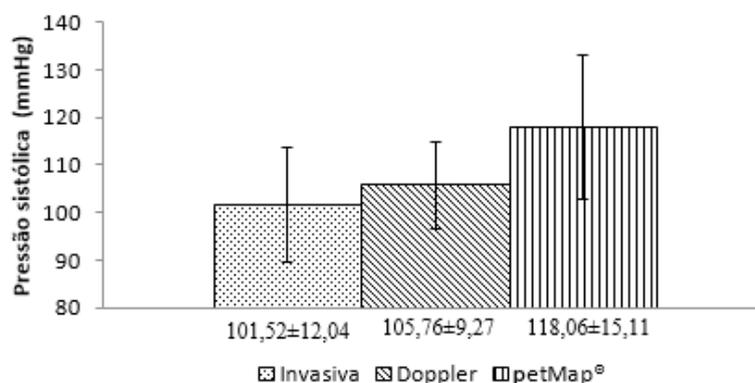


Figura 1. Média e desvio padrão da pressão sistólica aferida pelo método invasivo e pelos métodos indiretos Doppler e oscilométrico petMAP® no nível pressórico de normotensão (60 – 70 mmHg) em cordeiros com 35 dias.

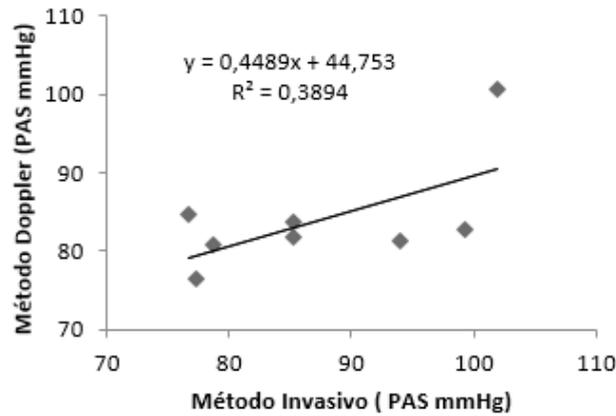


Figura 2. Comparação entre a pressão arterial sistólica obtida pelo método Doppler e pela pressão invasiva ao atingir o nível pressórico entre 60 e 70 mmHg (marcadores).

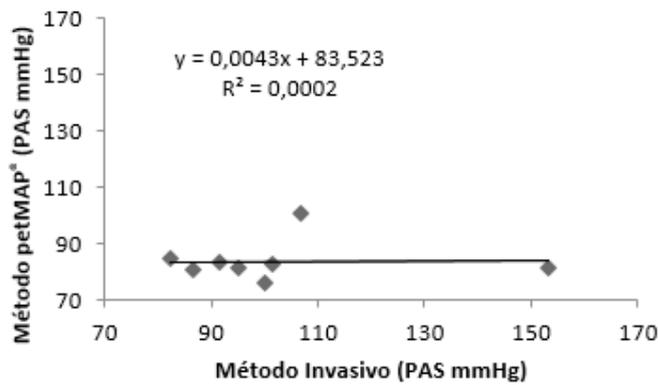


Figura 3. Comparação entre a pressão arterial sistólica obtida pelo método oscilométrico petMAP® e pela pressão invasiva ao atingir o nível pressórico entre 60 e 70 mmHg (marcadores).

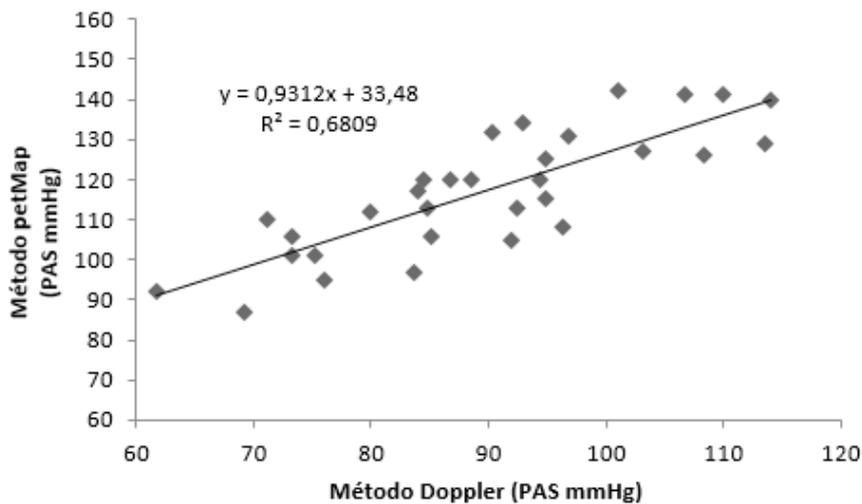


Figura 4. Comparação entre a pressão arterial sistólica obtida pelo método Doppler e pela oscilometria petMAP® em 20 cordeiros aos 14 dias. Correlação positiva ($r^2 = 0,6809$).

Quanto à relação com a pressão invasiva, pôde-se concluir que o método Doppler está dentro do limite aceitável e pode ser considerado útil para a utilização em ambulatorios e a campo, quando disponível. O aparelho digital petMAP®, mesmo com as vantagens de aferir as demais pressões (PAM, PAD) e a FC, não é fiel aos valores invasivos necessitando que sejam feitas novas pesquisas para efetivar seu uso na clínica de grandes animais.

Observando-se os resultados da comparação, pode-se afirmar que o método Doppler é confiável e fidedigno quando comparado à pressão invasiva, pois a superestimação de 4,24 mmHg está dentro do limite tolerável (10 mmHg). Quanto ao método oscilométrico petMAP®, mesmo com as vantagens de se aferirem as demais pressões (PAM, PAD) e a FC, não é fiel aos valores invasivos necessitando que sejam feitas novas pesquisas para efetivar seu uso na clínica de grandes animais.

Agradecimentos

Agradecimentos à Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela disponibilização da bolsa de doutorado (processo nº 2012/24833-9).

Referências

1. Woods Jr JR, Dandavino A, Murayama K, Brinkman 3rd CR, Assali NS. Autonomic control of cardiovascular functions during neonatal development and in adult sheep. *Circ Res.* 1977 40:401-7.
2. Riemenschneider TA, Hugh D, Allen MD, Mason DT. Maturational changes in myocardial pump performance in newborn lambs. *Am Heart J.* 1986 4:731-6.
3. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 10: 493-503.
4. Matsuoka OT, Pinheiro AC, Pascuas DZP, Leone CR. Evolução dos níveis de pressão arterial sistêmica no período neonatal em recém-nascidos de termo adequados para a idade gestacional. *J Pediatr.* 1996 72(3):155-8.
5. Rezende ML, Nunes N, Souza AP, Santos PSP. Monitoramento Hemodinâmico Invasivo em Pequenos Animais. *Semina.* 2002 23 (1):93-100.
6. Gains MJ, Grodecki KM, Jacobs RM, Dyson D, Foster RA. Comparison of direct and indirect blood pressure measurements in anesthetized dogs. *Can. J. Vet. Res.* 1995 59:238-240.
7. Rabelo RC, Melo MM, Silva Jr PG, Lúcia M. Avaliação das pressões venosa e arterial em cães submetidos a diferentes tipos de hipotensão. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2005;57(6):741-748.
8. Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egner B. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2007;21:542-58.
9. Haberman C, Kang CW, Morgan JD, Brown SA. Evaluation of oscillometric and Doppler ultrasonic methods of indirect blood pressure estimation in conscious dogs. *Can J Vet Res.* 2006;70:211–217.
10. Tebaldi M, Lourenço MLG, Machado LHA, Sudano MJ, Carvalho LR. Estudo da pressão arterial pelo método indireto oscilométrico (petMAP®) em cães domésticos não anestesiados. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2012;64(6):1456-1464.
11. Meyer S, Sander J, Gräber S, Gottschling S, Gortner L. Agreement of invasive versus non-invasive blood pressure in preterm neonates is not dependent on birth weight or gestational age. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2010;46:249-54.

12. Ribeiro MAS, Fiori HH, Luz JH, Piva JP, Ribeiro NME, Fiori RM. Comparação de técnicas não invasivas para medir a pressão arterial em recém-nascidos. *J Pediatr.* 2011;87(1):5762.
13. Binns SH, Sisson DD, Buoscio DA, Schaeffer DJ. Doppler ultrasonographic, oscillometric sphygmomanometric and photoplethysographic techniques for noninvasive blood pressure measurement in anesthetized cats. *J Vet Intern Med.* 1995;9:405-14.
14. Bodey AR, Michell AR. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *J Small Anim Pract.* 1996;37:116-25.
15. Brown SA, Henik RA. Diagnosis and treatment of systemic hypertension. *Vet Clin North Am Small An Pract.* 2005;28(6):1481-94.
16. Pellegrino A, Petrus LC, Yamaki FL, Santos ALF, Larsson MHMA. Valores de pressão arterial de cães da raça Golden Retriever clinicamente saudáveis. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 2010;47(4):307-314.
17. Rosa GT, Siqueira ER, Gallo SB, Moraes SSS. Influência da suplementação no pré-parto e da idade de desmama sobre o desempenho de cordeiros terminados em confinamento. *R Bras Zootec.* 2007;36(4):953-59.
18. Moreno GMB, Silva Sobrinho AG, Rossi RC, Perez HL, Leão AG, Zeola NMBL, Souza Júnior SC. Desempenho e rendimentos de carcaça de cordeiros Ile de France desmamados com diferentes idades. *Rev Bras Saúde Prod An.* 2010;11(4):1105-16.
19. Ulian CMV, Koether K, Lourenço MLG, Gonçalves RS, Sudano MJ, Cuz RKS, Silva NB, Chiacchio SB. Physiological Parameters in Neonatal Lambs of the Bergamasca Breed. *Acta Scient Vet.* 2014;42[publ 1183].
20. Piccione G, Borruso M, Fazio F, Giannetto C, Caola G. Physiological parameters in lamb during the first 30 days postpartum. *Small Rum Res.* 2007;72(1):57-60.
21. Siimes ASI, Valimaki IAT, Antila KJ, Julkunen MKA, Metsala TH, Halkola LT, Sarajas HSS. Regulation of Heart Rate Variation by the Autonomic Nervous System in Neonatal Lambs. *Pediatr Res.* 1990;27(4):383-391.
22. Zugaib M, Forsythe AB, Nuwayhid B, Lieb SM, Tabsh K, Erkkola R, Ushioda E, Brinkman CR, Assali NS. Mechanisms of beat-to-beat variability in the heart rate of the neonatal lamb. I. Influence of the autonomic nervous system. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138:444-52.
23. Dawes GS, Johnston BM, Walker DW. Relationship of arterial pressure and heart rate in fetal, new-born and adult sheep. *J Physiol.* 1980;309:405-17.
24. Silvani A, Asti V, Bojic T, Ferrari V, Franzini C, Lenzi P, Grant DA, Walker AM, Zoccoli G. Sleep-Dependent changes in the coupling between heart period and arterial pressure in newborn lambs. *Pediatr Res.* 2005;57:108-14.
25. Hertzberg T, Hellstrom S, Lagercrantz H, Pequignot JM. Development of the arterial chemoreflex and turnover of carotid body catecholamines in the newborn rat. *J Physiol.* 1990;425:211-225.