



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Tábata Larissa Dalmagro**

**Acurácia diagnóstica da variação da pressão de pulso mensurada em artéria  
periférica para predição de diferentes aumentos do volume sistólico em  
resposta ao desafio volêmico em cães**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio  
de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para  
obtenção do título de Mestra em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

**Botucatu  
2019**

Tábata Larissa Dalmagro

Acurácia diagnóstica da variação da pressão de pulso mensurada em artéria periférica para predição de diferentes aumentos do volume sistólico em resposta ao desafio volêmico em cães

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu

2019

Tábata Larissa Dalmagro

Acurácia diagnóstica da variação da pressão de pulso mensurada em artéria periférica para predição de diferentes aumentos do volume sistólico em resposta ao desafio volêmico em cães

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Comissão examinadora

---

Prof. Dr.: Francisco José Teixeira Neto  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

---

Prof. Dr.: Paulo Sérgio Patto dos Santos  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

---

Med. Vet. Dra: Natache Arouca Garofalo  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Botucatu, 26 de fevereiro de 2019

*“Dedico aos meus pais, por serem meus maiores  
incentivadores e melhores amigos. Gratidão.”*

## **Agradecimentos**

Aos meus pais por serem meus maiores incentivadores durante o mestrado e por toda minha vida.

A equipe de trabalho da pesquisa, especialmente a “hermanita” Nathalia Celeita-Rodriguez, que me ensinou e me auxiliou em tudo desde o início do mestrado, até a finalização dessa dissertação.

Aos colegas pós-graduandos pela companhia e amizade nessa caminhada, sou grata. Pude aprender algo com cada um de vocês, e assim me tornar uma pessoa e profissional melhor do que aquela que iniciou o mestrado. Meus dias foram mais felizes com vocês por perto.

Ao professor Francisco José Teixeira Neto minha admiração, por sempre me incentivar a fazer o melhor trabalho possível e por ensinar com tanto entusiasmo.

A banca avaliadora, pela disponibilidade de tempo e por contribuírem para a melhora deste trabalho com suas opiniões e conhecimento.

Aos tutores dos cães, pela confiança e por possibilitarem a realização desta pesquisa. Os “lambeijos” carinhosos dos cães sempre fizeram os dias de trabalho valer a pena.

A CAPES pelo auxílio financeiro.

E por fim, a UNESP – Botucatu (FMB e FMVZ) por abrigarem estrutura e profissionais excelentes.

*“Se você quer transformar o mundo, experimente primeiro promover o seu aperfeiçoamento pessoal e realizar inovações no seu próprio interior.”*

*Dalai Lama*

## Resumo

DALMAGRO, T. L. **Acurácia diagnóstica da variação da pressão de pulso mensurada em artéria periférica para predição de diferentes aumentos do volume sistólico em resposta ao desafio volêmico em cães.** 2019. 49 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.

**Objetivo** – Determinar a acurácia diagnóstica da variação da pressão de pulso ( $\Delta$ PP) mensurada em artéria periférica na predição de diferentes aumentos no volume sistólico induzidos por um desafio volêmico em cães.

**Metodologia** – Foram incluídos 39 cães, fêmeas ( $19,3 \pm 3,6$  kg) submetidas à ovariectomia eletiva. A anestesia foi mantida com isoflurano sob ventilação mecânica controlada a volume (volume corrente 12 mL/kg; pausa inspiratória durante 40% do tempo inspiratório; relação inspiração:expiração 1:1,5). O débito cardíaco foi obtido através da técnica de termodiluição transpulmonar (cateter na artéria femoral) e o  $\Delta$ PP foi mensurado através de um cateter posicionado na artéria podal dorsal. A fluido-responsividade (FR) foi avaliada através da administração de um ( $n = 21$ ) ou dois ( $n = 18$ ) desafios volêmicos com solução de Ringer Lactato (RL, 20 mL/kg durante 15 minutos), antes do procedimento cirúrgico. A análise da curva “receiver operating characteristics” (ROC) e a zona de incerteza diagnóstica (“gray zone”) do  $\Delta$ PP foram empregadas para avaliar a habilidade do índice preditivo em discriminar os respondedores ao último desafio volêmico. A fluido-reponsividade foi definida por diferentes porcentagens de aumento no índice de volume sistólico (IVS) mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar (IVS $_{>10\%}$ , IVS $_{>15\%}$ , IVS $_{>20\%}$  e IVS $_{>25\%}$ ).

**Resultados** – O número de respondedores ao último desafio volêmico foi de 25 (IVS $_{>10\%}$ ), 21 (IVS $_{>15\%}$ ), 18 (IVS $_{>20\%}$ ) e 14 (IVS $_{>25\%}$ ). A área sob a curva ROC (AUROC) para o  $\Delta$ PP foi 0,897 (IVS $_{>10\%}$ ), 0,968 (IVS $_{>15\%}$ ), 0,923 (IVS $_{>20\%}$ ) e 0,891 (IVS $_{>25\%}$ ) ( $p < 0,0001$  para AUROC = 0,5). As “gray zone” dos pontos de corte do  $\Delta$ PP e a porcentagem de indivíduos dentro da gray zone foram: 6–14,6% (44%), 8,2–14,6% (31%), 9,5–14,6% (21%) e 8,6–16,6% (36%) para discriminar IVS $_{>10\%}$ , IVS $_{>15\%}$ , IVS $_{>20\%}$  e IVS $_{>25\%}$ , respectivamente.

**Conclusão** – Valores de  $\Delta$ PP acima de 14,6% mensurados em artéria periférica em cães saudáveis, podem predizer com melhor acurácia (“gray zone” mais estreita, contendo menos indivíduos da população) que o VS aumentará em >20% em resposta a um desafio volêmico de 20 mL/kg de RL administrado em 15 minutos.

**Palavras-chave** – análise da curva ROC, expansão volêmica, fluidoterapia guiada por metas, índices de pré-carga.



## Abstract

DALMAGRO, T. L. **The gray zone of pulse pressure variation measured from a peripheral artery to predict different stroke volume responses to a fluid challenge in dogs.** 2019. 49 f. Thesis (Master) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.

**Objective** – To determine the accuracy of pulse pressure variation (PPV) measured from a peripheral artery to predict different percent increases in stroke volume induced by a fluid challenge in dogs.

**Methods** – Were included 39 adult bitches ( $19.3 \pm 3.6$  kg) undergoing ovariohysterectomy. Anesthesia was maintained with isoflurane under volume-controlled ventilation (tidal volume  $12 \text{ mL kg}^{-1}$ ; inspiratory pause during 40% of inspiratory time; inspiration:expiration ratio 1:1.5). Cardiac output was obtained by transpulmonary thermodilution (femoral artery catheter) and PPV was measured from a dorsal pedal artery catheter. Fluid responsiveness (FR) was evaluated by a fluid challenge with lactated Ringer's solution (LRS,  $20 \text{ mL kg}^{-1}$  over 15 minutes) administered once ( $n = 21$ ) or twice ( $n = 18$ ) before surgery. Receiver operating characteristics (ROC) curve analysis and the zone of diagnostic uncertainty (gray zone) of PPV cutoff thresholds were employed to evaluate the ability of PPV to discriminate responders to the last fluid challenge, defined by different percentage increases in stroke volume index (SVI) measured by transpulmonary thermodilution ( $\text{SVI}_{>10\%}$  to  $\text{SVI}_{>25\%}$ , with 5 % increments).

**Results** – Number of responders to the last fluid challenge were 25 ( $\text{SVI}_{>10\%}$ ), 21 ( $\text{SVI}_{>15\%}$ ), 18 ( $\text{SVI}_{>20\%}$ ), and 14 ( $\text{SVI}_{>25\%}$ ). The area under the ROC curve (AUROC) of PPV was 0.897 ( $\text{SVI}_{>10\%}$ ), 0.968 ( $\text{SVI}_{>15\%}$ ), 0.923 ( $\text{SVI}_{>20\%}$ ), and 0.891 ( $\text{SVI}_{>25\%}$ ) ( $p < 0.0001$  from AUROC = 0.5). Gray zones of PPV cutoff thresholds (percentage of individuals from population within the gray zones) were: 6–14.6% (44%), 8.2–14.6% (31%), 9.5–14.6% (21%) and 8.6–16.6% (36%) for discriminating  $\text{SVI}_{>10\%}$ ,  $\text{SVI}_{>15\%}$ ,  $\text{SVI}_{>20\%}$ , and  $\text{SVI}_{>25\%}$ , respectively.

**Conclusions** – PPV values above 14.6% from a peripheral artery can predict with greater accuracy (narrower gray zone containing fewer individuals) that SVI will increase  $>20\%$  in response to a  $20 \text{ mL kg}^{-1}$  LRS bolus administered over 15 minutes in healthy dogs.

**Key-words** – goal-directed fluid therapy, preload indexes, ROC curve analysis, volume expansion.

## Lista de Ilustrações

- Figura 1** – Relação entre pré-carga ventricular (P) e volume sistólico (VS) de acordo com o mecanismo de Frank-Starling.....16
- Figura 2** – Influência da inspiração e expiração durante a ventilação mecânica com pressão positiva intermitente sobre a variação da pressão de pulso/Vs dentro de um ciclo respiratório.....21
- Figura 3** – Detecção da  $PP_{máx}$  e  $PP_{mín}$  em um ciclo de ventilação mecânica. A  $PP_{máx}$  e  $PP_{mín}$  são utilizadas para o cálculo do  $\Delta PP$  manual ou automaticamente.....22
- Figura 4** – Sensibilidade (taxa de positivos verdadeiros) e especificidade (taxa de negativos verdadeiros) da variação da pressão de pulso ( $\Delta PP$ ) na predição da fluido-responsividade após desafio volêmico (RL 20 mL/kg em 15 minutos) de acordo com diferentes critérios de aumento do IVS(%) em cães sob ventilação mecânica anestesiados com isoflurano ( $n = 39$ ). As linhas vermelhas tracejadas representam os valores de pontos de corte com 90% de sensibilidade e especificidade. As linhas azuis sólidas representam os pontos de corte obtidos com intervalos de confiança de 95%, calculados a partir da população “bootstrap”. O intervalo maior foi escolhido como a “gray zone”.....36
- Figura 5** – Efeitos da expansão volêmica sobre as variáveis hemodinâmicas, hematócrito e proteína plasmática total (média  $\pm$  desvio padrão) em cães sob ventilação mecânica anestesiados com isoflurano que foram respondedores ( $n = 18$ ) e não respondedores ( $n = 21$ ) a expansão volêmica (RL 20 mL/kg em 15 minutos). Respondedores foram definidos como indivíduos que tiveram aumento do IVS  $>20\%$ .....37

## Lista de Tabelas

**Tabela 1** – Proporção de respondedores e não respondedores a expansão volêmica de acordo com diferentes critérios de fluido-responsividade [mudanças percentuais no índice de volume sistólico (IVS)] em cães sob ventilação mecânica anestesiados com isoflurano ( $n = 39$ ). Número total de desafios volêmicos (RL 20 mL/kg em 15 minutos) recebidos pelos respondedores e não respondedores de acordo com diferentes critérios de fluido-responsividade.....34

**Tabela 2** – Avaliação da habilidade preditiva da variação da pressão de pulso ( $\Delta PP$ ) na predição da fluido-responsividade em resposta a um desafio volêmico (RL 20 mL/kg em 15 minutos) de acordo com diferentes critérios de aumento do IVS(%) em cães sob ventilação mecânica anestesiados com isoflurano ( $n = 39$ ).....35

## Lista de Abreviaturas e Siglas

$\Delta$ PP – variação da pressão de pulso  
IVS - índice de variação do volume sistólico  
IC – índice cardíaco  
IRVS – índice de resistência vascular sistêmica  
VS – volume sistólico  
DC – débito cardíaco  
PP<sub>máx</sub> – pressão de pulso máxima  
PP<sub>mín</sub> – pressão de pulso mínima  
FR – fluido-responsividade  
FC – frequência cardíaca  
PAM – pressão arterial média  
PVC – pressão venosa central  
VE – ventrículo esquerdo  
VD – ventrículo direito  
VSVD – volume sistólico do ventrículo direito  
VSVE – volume sistólico do ventrículo esquerdo  
VTI – (“velocity-time integral”) integral de velocidade e tempo  
ASC – área de superfície corpórea  
V<sub>T</sub> – volume corrente  
ETCO<sub>2</sub> – fração expirada de dióxido de carbono  
ET<sub>ISO</sub> – fração expirada de isoflurano  
VPPI – ventilação por pressão positiva intermitente  
f<sub>R</sub> – frequência respiratória  
P<sub>plat</sub> – pressão de platô  
PPT – proteína plasmática total  
ROC – “receiver operating characteristics”  
IM – intramuscular  
IV – intravenoso  
ASA – Sociedade Americana de Anestesiologistas  
UTI – unidade de terapia intensiva  
SARA – Síndrome da Angústia Respiratória Aguda  
RL – ringer lactato

mL – mililitro

kg – quilo

mmHg – milímetros de mercúrio

cm H<sub>2</sub>O – centímetros de água

bat/mim – batimentos por minuto

seg – segundos

cm – centímetros

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
2.1 Uso do desafio volêmico como teste de reserva de pré-carga cardíaca.....	15
2.2 Emprego variação da pressão de pulso ( $\Delta PP$ ) na predição da fluido-responsividade.....	17
2.3 Mensuração da variação da pressão de pulso ( $\Delta PP$ ) .....	21
2.4 Limitações na aplicabilidade clínica do $\Delta PP$ .....	23
2.5 Influência do desafio volêmico sobre a fluido-responsividade.....	24
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>26</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
4.1 Animais e delineamento experimental.....	27
4.2 Instrumentação e variáveis mensuradas.....	27
4.3 Protocolo experimental.....	29
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
5.1 Análise da habilidade preditiva do $\Delta PP$ considerando uma resposta binária.....	32
5.2 Análise da habilidade preditiva do $\Delta PP$ considerando a zona de incerteza diagnóstica (“gray zone”) .....	32
5.3 Alterações nas variáveis hemodinâmicas, hematócrito e proteína plasmática total nos respondedores (IVS >20%) e não respondedores ao desafio volêmico.....	32
5.4 Dados demográficos, $ET_{ISO}$ e variáveis respiratórias nos respondedores (IVS >20%) e não respondedores a expansão volêmica .....	33
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>38</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>44</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A expansão volêmica em pacientes criticamente doentes pode ser justificada apenas se o paciente apresenta uma reserva de pré-carga cardíaca (se o coração se encontra na porção ascendente da curva de Frank-Starling). Com base no mecanismo de Frank-Starling, a administração intravenosa de fluido aumenta o estiramento das fibras cardíacas ao final da diástole (pré-carga), o que coloca os miofilamentos em um arranjo ótimo para aumentar o volume sistólico (VS) através da força contrátil do miocárdio. A avaliação da fluido-responsividade em pacientes criticamente doentes envolve a administração do desafio volêmico, que é a infusão intravenosa rápida de uma pequena quantidade de fluido em curto espaço de tempo, para testar se o indivíduo apresenta uma reserva de pré-carga cardíaca (CECCONI et al., 2011). Se o indivíduo é respondedor a expansão volêmica inicial [manifestada através de aumento do débito cardíaco (DC) ou  $VS \geq 15\%$ ], o desafio volêmico é repetido até que o paciente falhe em responder (CECCONI et al., 2011).

A avaliação da reserva de pré-carga cardíaca que justifique a expansão volêmica em um paciente, sofre influência do tipo, volume e velocidade de administração do fluido, além também do critério usado para definir se o indivíduo é respondedor ao desafio volêmico (CECCONI et al., 2011; MESSINA et al., 2017). Em cães, a administração de volumes/taxas de Ringer Lactato (RL) variando de 5 mL/kg em 1 minuto até 15 mL/kg em 15 minutos, tem sido usadas para expansão de volume (BUCCI et al., 2017; FANTONI et al., 2017). Quando um volume maior de RL (20 mL/kg durante 15 minutos) foi utilizado para testar a reserva de pré-carga cardíaca, os animais não foram respondedores a partir do segundo desafio volêmico (CELEITA-RODRIGUEZ et al., 2019).

A variação da pressão de pulso ( $\Delta PP$ ) obtida pela curva de pressão arterial invasiva, pode predizer a resposta à expansão volêmica em cães anestesiados sob ventilação mecânica controlada a volume (FANTONI et al., 2017; CELEITA-RODRIGUEZ et al., 2019). Em estudo prévio, devido a zona de incerteza diagnóstica (“gray zone”) do  $\Delta PP$  ter sido relativamente estreita (15–16%), o  $\Delta PP$  foi considerado um preditor acurado de fluido-responsividade em cães (CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019). Neste estudo, os indivíduos respondedores a expansão volêmica foram definidos como aqueles que apresentaram aumento do índice de volume sistólico (IVS)  $>15\%$  após a administração de 20 mL/kg de RL durante 15



minutos. Apesar do volume de RL usado neste estudo ser maior, quando comparado ao desafio volêmico de outras pesquisas avaliando a fluido-responsividade em cães (BUCCI et al., 2017; FANTONI et al., 2017) o aumento no IVS >15% pode não refletir o critério ideal para definir respondedores a expansão volêmica.

Portanto, o presente estudo objetivou comparar a acurácia diagnóstica do  $\Delta$ PP mensurado em artéria periférica (artéria podal dorsal) para discriminar respondedores e não-respondedores a um desafio volêmico com 20 mL/kg de RL durante 15 minutos, com o emprego de diferentes critérios de fluido-responsividade (diferentes aumentos percentuais do IVS) em cães submetidos a cirurgia eletiva.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

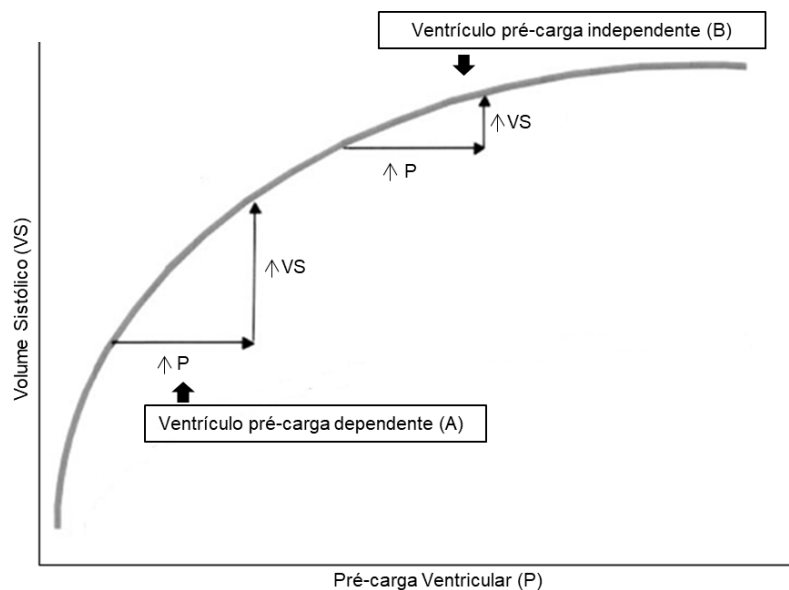
### 2.1 Uso do desafio volêmico como teste de reserva de pré-carga cardíaca

A maximização do volume sistólico (VS) e/ou débito cardíaco (DC) através da expansão volêmica guiada por metas hemodinâmicas tem demonstrado benefícios em pacientes humanos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e/ou submetidos a cirurgias de alto risco (LOPES et al., 2007; HAMILTON et al., 2011). Durante anos, a avaliação de pacientes em choque se baseou em sinais clínicos, como hipotensão, taquicardia, aumento do tempo de preenchimento capilar, diminuição do débito urinário, entre outros. Porém, os sinais clínicos apresentados pelo paciente em choque, são resultantes de um déficit circulatório importante, responsável por gerar lactato e íons hidrogênio, substâncias envolvidas no desenvolvimento da acidose metabólica (ANTONELLI et al., 2007). A fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas, além de estar envolvida na redução da mortalidade, tempo de permanência na UTI e duração do tempo de ventilação mecânica (BEDNARCZYK et al., 2016), também está relacionada com a diminuição do lactato sérico (DENG et al., 2018) sugerindo a restauração do fluxo sanguíneo orgânico/periférico.

O desafio volêmico é uma estratégia de fluidoterapia que consiste na administração de uma pequena quantidade de fluido em curto espaço de tempo (CECCONI et al., 2011). O desafio volêmico, além de corrigir a desidratação/hipovolemia, identifica os pacientes que se beneficiam da expansão volêmica rápida (CECCONI et al., 2011). A administração de desafio volêmico é indicada quando há objetivo de aumentar o DC/VS em pelo menos 10 a 15% (resposta positiva), porém a resposta do indivíduo está relacionada com a fluido-responsividade, ou seja, a capacidade fisiológica de aumento do VS em resposta a expansão do volume circulante (CECCONI et al., 2011). Esta capacidade tem relação direta com a pré-carga ventricular (grau de tensão do miocárdio no início da contração) (GUYTON; HALL, 2006). De acordo com o mecanismo de Frank-Starling, quanto maior é o estiramento das fibras do miocárdio durante a diástole ventricular, maior a força de contração e em consequência o volume ejetado (CANNESSON et al., 2010).

O mecanismo de Frank-Starling demonstra que a relação entre pré-carga ventricular e volume sistólico é curvilínea (Figura 1). Quando o coração do paciente se encontra operando na porção inicial e ascendente da curva (zona de pré carga dependência), o aumento da pré-carga ventricular induzido pelo desafio volêmico, resulta em aumento do VS, evidenciando que o coração deste indivíduo possui uma reserva de pré-carga. Por outro lado, se o coração opera na porção de platô da curva (zona de pré-carga independência), o desafio volêmico não induz aumento significativo do VS (CANNESON et al., 2010). O desafio volêmico pode ser usado mais que uma vez em pacientes respondedores, até que ocorra falha em aumentar o VS (CECCONI et al., 2011).

**Figura 1** – Relação entre pré-carga ventricular (P) e volume sistólico (VS) de acordo com o mecanismo de Frank-Starling



A administração do desafio volêmico induz a um aumento da pré-carga ventricular (P), que no ventrículo pré-carga dependente (A), operando na porção ascendente da curva, resulta em incremento do volume sistólico (VS). Enquanto o aumento da pré-carga ventricular (P) em um ventrículo pré-carga independente (B), operando na porção de platô da curva, não resulta em incremento significativo do volume sistólico (VS) (Adaptado de MICHARD, 2005).

O emprego do desafio volêmico na fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas, além de corrigir a hipovolemia e ser um teste confiável para verificar se há reserva de pré-carga cardíaca, evita as complicações causadas pela fluidoterapia liberal, realizada sem monitoração em tempo real, como edema

periférico/intersticial, edema pulmonar, disfunção de órgãos e aumento da mortalidade (CECCONI et al., 2011; DOHERTY; BUGGY, 2012).

## 2.2 Emprego variação da pressão de pulso ( $\Delta PP$ ) na predição da fluido-responsividade

Além da utilização do desafio volêmico para testar a reserva cardíaca, existem indicadores denominados índices dinâmicos de pré-carga, que podem prever a fluido-responsividade (MARIK et al., 2009; CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019) e são utilizados a fim de evitar a administração inadvertida de fluidos, principalmente em pacientes críticos, como por exemplo, pacientes apresentando a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), onde há alterações na permeabilidade dos vasos pulmonares e a fluidoterapia necessita de atenção especial (TEBOUL; MONNET, 2013). Com o objetivo de otimizar o DC/VS, e desta forma a perfusão e oxigenação tecidual, os índices dinâmicos de pré-carga vem sendo empregados para prever a resposta a fluidoterapia na Medicina e, mais recentemente, na Veterinária (MARIK et al., 2009, FANTONI et al., 2017, CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019).

A variação da pressão de pulso ( $\Delta PP$ ) induzida pela ventilação mecânica é considerada o método de referência para predição da fluido-responsividade na Medicina (MARIK et al., 2009; MICHARD et al., 2015). Antes do advento do  $\Delta PP$ , estudos pioneiros realizados por Perel e colaboradores na segunda metade da década de 80 fundamentaram a utilização dos índices dinâmicos de pré-carga na predição da resposta do DC/VS a expansão volêmica (PEREL et al., 1987; PIZOV et al., 1988; SZOLD et al., 1989). Nestes estudos, constatou-se que havia uma correlação entre a variação da pressão sistólica induzida pela ventilação mecânica com mudanças no status volêmico (hipovolemia e reposição volêmica) (PEREL et al., 1987; PIZOV et al., 1988) e com mudanças no volume corrente ( $V_T$ ) do ventilador em cães (SZOLD et al., 1989). Através destes estudos experimentais, estabeleceram-se os princípios sobre os quais os índices dinâmicos de pré-carga (assim denominados porque refletem as oscilações de pré-carga/VS atribuídas à interação coração/pulmão durante a ventilação mecânica) vieram subsequentemente a ser empregados na predição da fluido-responsividade.

O  $\Delta$ PP é considerado um índice dinâmico de pré-carga porque a oscilação da pressão de pulso (diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica), obtida a partir do traçado de pressão arterial invasiva, reflete as oscilações cíclicas da pré-carga/VS induzidas pela ventilação mecânica (MICHARD, 2005). Em indivíduos cujo coração esteja operando na porção ascendente da curva de Frank-Starling e que portanto são respondedores a fluidoterapia, a ventilação mecânica causará maiores oscilações da pré-carga/VS com conseqüente elevação do  $\Delta$ PP acima de um determinado limiar (MICHARD, 2005; MICHARD et al., 2015). Comparativamente a outros índices de pré-carga, tanto em humanos (MARIK et al., 2009), como em cães (FANTONI et al., 2017; CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019), o  $\Delta$ PP apresenta maior valor preditivo na avaliação da fluido-responsividade. Valores de  $\Delta$ PP acima de 12-13% em humanos (MARIK et al., 2009) e acima de 15-16% em cães (FANTONI et al., 2017; CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019) são capazes de prever que haverá uma elevação do DC/VS em ao menos 15% após uma prova de carga, com elevada especificidade (taxa de negativos verdadeiros).

O  $\Delta$ PP é o resultado da pressão positiva exercida no tórax pela ventilação mecânica e seus efeitos sobre a hemodinâmica (Figura 2), atribuídos principalmente à diminuição do retorno venoso/pré-carga. O principal fenômeno responsável pela diminuição cíclica da pré-carga induzida pela ventilação mecânica é o chamado “efeito cascata”. Isto ocorre quando a pressão que circunda um vaso colapsível é maior que a pressão intravascular, causando obstrução intraluminal parcial ou total, com conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo. Com o aumento da pressão intratorácica pela ventilação com pressão positiva intermitente (VPPI), os vasos que conduzem o sangue ao átrio/ventrículo direito sofrem o chamado “efeito cascata” (PEREL, 2005), este fenômeno é claramente demonstrado pela colapsibilidade da veia cava superior observada pela ultrassonografia durante a ventilação mecânica, sendo utilizada como um índice dinâmico de fluido-responsividade (VIEILLARD-BARON et al., 2004). Com a redução cíclica da pré-carga ventricular direita, observada cada vez que o ventilador gera o fluxo inspiratório, o VS do ventrículo direito (VSVD) também se reduz de forma intermitente.

Além da diminuição do retorno venoso/pré-carga, o aumento cíclico da pressão pleural, aumenta a pós-carga do ventrículo direito, contribuindo para a redução do VS ejetado para o pulmão (VSVD). O colapamento parcial ou total dos capilares pulmonares da Zona 1 (pressão arterial pulmonar < pressão alveolar) e

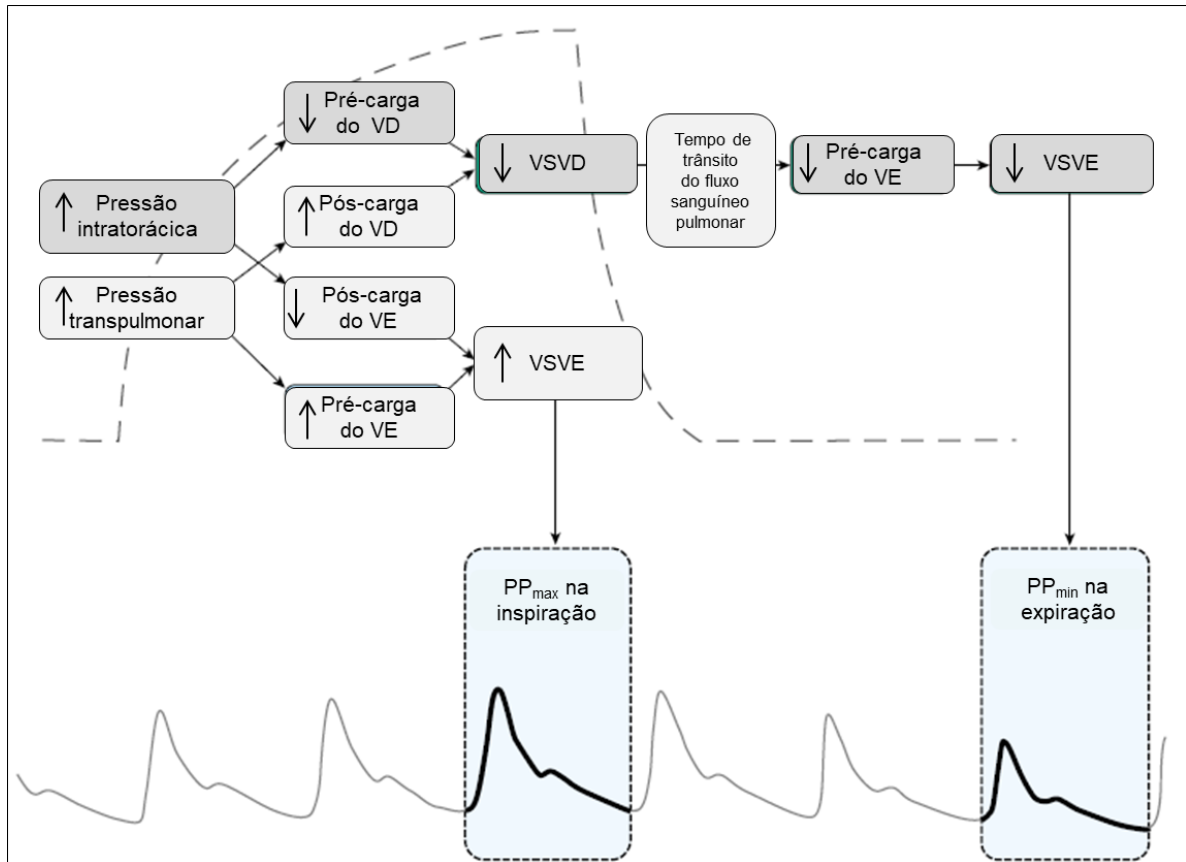
Zona 3 (pressão venosa pulmonar < pressão alveolar) de West devido ao aumento intermitente da pressão alveolar resulta em aumento da pós-carga ventricular direita, o que também contribui para redução do VSVD (MICHARD, 2005). A diminuição do fluxo sanguíneo na circulação do coração direito é transmitida ao coração esquerdo, após aproximadamente três batimentos cardíacos, devido ao tempo de trânsito do fluxo sanguíneo pela circulação pulmonar. Tendo em vista que ocorre determinado “atraso” até que a redução da pré-carga/VsVD resulte em redução da pré-carga/Vs do ventrículo esquerdo (VSVE), a redução máxima da pressão de pulso da onda de pressão arterial (pressão de pulso mínima:  $PP_{min}$ ) é observada durante a fase expiratória do ciclo ventilatório (Figura 2) (MICHARD, 2005; PEREL, 2005; CANNESSON et al., 2010).

Antes que se observe a redução máxima do VSVE, a qual coincide com a pressão de pulso mínima ( $PP_{min}$ ) no traçado de pressão arterial, há uma elevação transitória do VSVE e da pressão de pulso arterial. A pressão de pulso máxima ( $PP_{max}$ ) (Figura 2) é decorrente do aumento cíclico do VSVE durante a ventilação mecânica e ocorre devido a dois fatores: 1) aumento transitório do retorno venoso para o lado esquerdo do coração devido a compressão dos capilares pulmonares da Zona 3 de West (pressão venosa pulmonar < pressão alveolar) “empurrando” o sangue dos pulmões em direção ao ventrículo esquerdo; 2) redução da pós-carga ventricular esquerda (menor tensão exercida pela parede do ventrículo esquerdo para ejeção de sangue) devido ao aumento da pressão pleural (MICHARD et al., 2005) (Figura 2).

O emprego do  $\Delta PP$  na predição da fluido-responsividade se baseia no princípio fisiológico de que haverá uma maior variação do VSVE, com conseqüente aumento do  $\Delta PP$  (aumento da diferença entre a  $PP_{max}$  e  $PP_{min}$ ) caso o paciente seja respondedor a expansão de volume, uma vez que nesta situação o coração estará operando na porção ascendente da curva de Frank-Starling (MICHARD, 2005). Embora seja esperado que pacientes hipovolêmicos apresentem aumento do  $\Delta PP$  durante a ventilação mecânica (DINIZ et al., 2014; KLEIN et al., 2016), esta variável não reflete necessariamente o status volêmico de um indivíduo, uma vez que pacientes normovolêmicos também podem ser respondedores a volume (MICHARD et al., 2007). O aumento do  $\Delta PP$  induzido pela hipovolemia é atribuído a três fatores (MICHARD, 2005; PEREL, 2005): 1) maior redução do retorno venoso uma vez que a veia cava sofre maior colapsibilidade durante a ventilação mecânica em pacientes

hipovolêmicos; 2) redução adicional do volume do átrio direito uma vez que a pressão pleural é transmitida para o interior do átrio direito que está com menor volume (mais complacente) e 3) aumento adicional da pós-carga do ventrículo direito devido a Zona 1 de West, que corresponde a região dos pulmões onde os capilares alveolares se encontram fechados devido a pressão arterial e venosa ser menor que a pressão alveolar (MICHARD, 2005; PEREL, 2005). Em pacientes hipovolêmicos os mecanismos compensatórios cardiovasculares podem manter a pressão arterial normal, até que cerca de 30% do volume sanguíneo seja perdido (TEIXEIRA-NETO et al., 2007; DINIZ et al.; 2014; KLEIN et al., 2016), demonstrando que a hipotensão indica tardiamente a necessidade de expansão volêmica, bem como, dependendo da causa da hipotensão, nem todos os pacientes irão se beneficiar pela fluidoterapia intravenosa (DROZDZYNSKA et al., 2018). Em cães submetidos a cirurgias abdominais, onde 87% dos animais apresentaram classificação de risco anestésico III e IV de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), todos os animais respondedores ao desafio volêmico (definido como aumento do VS  $\geq$  10%), apresentaram pressão arterial média (PAM)  $>$  60 mmHg após a expansão volêmica com 10 mL/kg de cristalóide isotônico, o que sugere que o  $\Delta$ PP detecta a hipovolemia antes mesmo que a hipotensão ocorra, permitindo a otimização do volume intravascular, sem que a perfusão tecidual/orgânica esteja prejudicada (DROZDZYNSKA et al., 2018).

**Figura 2** – Influência da inspiração e expiração durante a ventilação mecânica com pressão positiva intermitente sobre a variação da pressão de pulso/VS dentro de um ciclo respiratório



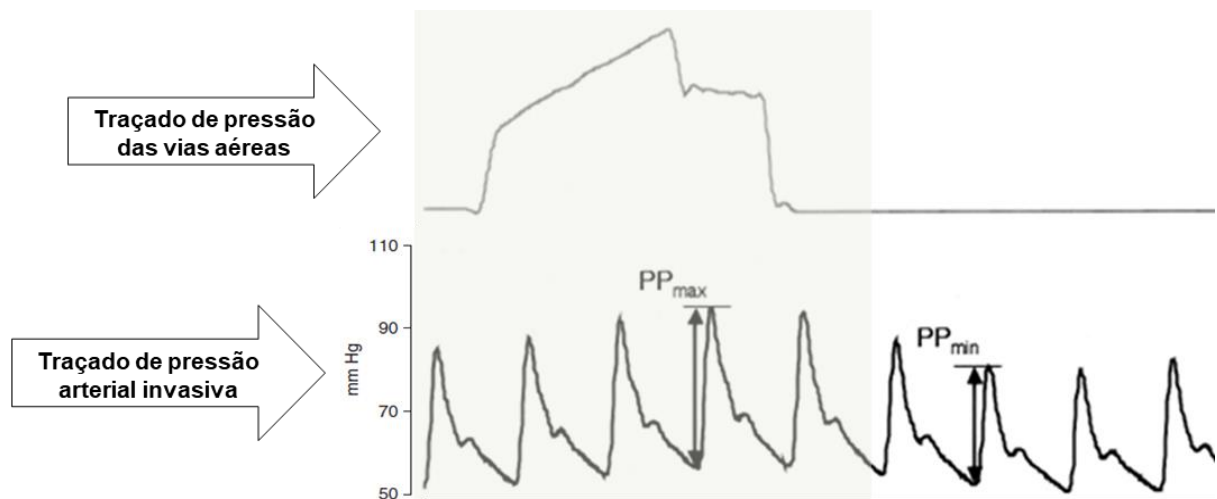
Linha tracejada acima: pressão das vias aéreas. Linha contínua abaixo: pressão arterial invasiva. Durante a inspiração ocorre diminuição do VSVD por dois motivos: o aumento da pressão intratorácica leva a diminuição da pré-carga do VD pela diminuição do retorno venoso, ao mesmo tempo em que o aumento da pressão transpulmonar, aumenta a pós-carga para o VD. Ainda durante a inspiração é observado um aumento do VSVE, que coincide com o PP<sub>max</sub>. Isso ocorre porque o aumento da pressão intratorácica diminui a pós-carga para o VE, enquanto o aumento da pressão transpulmonar “empurra” o sangue contido no pulmão, aumentando o pré-carga do VE. Durante a expiração é observada a redução máxima do VSVE traduzida pela PP<sub>min</sub> na onda de pressão arterial. A diminuição do fluxo sanguíneo do coração direito (redução do VSVD) é transmitida ao coração esquerdo e resulta em diminuição da pré-carga/VSVE após aproximadamente três batimentos cardíacos, devido ao tempo de trânsito do fluxo sanguíneo pela circulação pulmonar. VS = volume sistólico; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; PP = pressão de pulso (Adaptado de TEBOUL et al., 2019).

### 2.3 Mensuração da variação da pressão de pulso ( $\Delta PP$ )



A variação da pressão de pulso induzida pela ventilação mecânica é mensurada a partir do traçado de pressão arterial invasiva em um ciclo respiratório (Figura 3) (CANNESSON et al., 2010).

**Figura 3** – Detecção da  $PP_{\text{máx}}$  e  $PP_{\text{mín}}$  em um ciclo de ventilação mecânica. A  $PP_{\text{máx}}$  e  $PP_{\text{mín}}$  são utilizadas para o cálculo do  $\Delta PP$  manual ou automaticamente



A pressão de pulso máxima ( $PP_{\text{máx}}$ ) é observada durante a inspiração (área cinza da imagem), enquanto a pressão de pulso mínima ( $PP_{\text{mín}}$ ) ocorre no período de expiração. mmHg = milímetros de mercúrio (Adaptado de MICHARD et al., 2005)

A partir da mensuração da  $PP_{\text{máx}}$  e  $PP_{\text{mín}}$  dentro do ciclo respiratório, é possível calcular o  $\Delta PP$  através da fórmula:

$$\Delta PP = 100 \times (PP_{\text{máx}} - PP_{\text{mín}}) / [(PP_{\text{máx}} + PP_{\text{mín}}) / 2]$$

Existem atualmente dispositivos que realizam a mensuração automática do  $\Delta PP$ , durante vários ciclos respiratórios, no entanto, existem diferenças quanto ao algoritmo empregado para este cálculo. Por exemplo, o  $\Delta PP$  mensurado usando o sistema PiCCO®, utiliza a média dos quatro valores de  $PP_{\text{máx}}$  e  $PP_{\text{mín}}$ , detectados durante um período contínuo de 30 segundos (HOFER et al., 2005), enquanto o algoritmo do dispositivo Dixtal® calcula o valor de  $\Delta PP$  obtido do  $PP_{\text{máx}}$  e  $PP_{\text{mín}}$  de três períodos consecutivos de 10 ciclos respiratórios (do ciclo 1 ao 10, 2 ao 11, e 3 ao 12), calculando a mediana da média dos três últimos valores. (AULER et al., 2008). Portanto, é possível que a mensuração do  $\Delta PP$  por algoritmos diferentes possa resultar em valores diferentes para um mesmo indivíduo.

## 2.4 Limitações na aplicabilidade clínica do $\Delta$ PP

Apesar do  $\Delta$ PP ser considerado o método de eleição na predição da fluido-responsividade, o seu emprego é restrito a pacientes sob ventilação mecânica. Além disso, a acurácia preditiva do  $\Delta$ PP (habilidade de discriminar indivíduos respondedores dos não respondedores a expansão volêmica) será prejudicada em situações diversas (DE BAKER et al., 2009; MICHARD et al., 2015), como: 1) irregularidades no ritmo cardíaco; 2) ventilação mecânica com  $V_T$  baixo (< 8mL/kg em humanos); 3) relação entre frequência cardíaca e respiratória baixa (< 3,6); 3) aumento da pressão intra-abdominal (como insuflação de  $CO_2$  para cirurgia vídeo-laparoscópica); 4) procedimentos com o tórax aberto; 5) respirações espontâneas durante a ventilação mecânica. Tais limitações são mais frequentemente encontradas em Unidades de Terapia Intensiva quando comparado a salas de cirurgia (MICHARD et al., 2015).

A presença de um ou mais fatores acima listados resulta em grande impacto sobre a acurácia preditiva do  $\Delta$ PP, ampliando a faixa de valores de  $\Delta$ PP associados à incerteza diagnóstica (“gray zone”), com conseqüente aumento da percentagem de indivíduos falso positivos e/ou falso negativos, considerando-se valor único de corte do  $\Delta$ PP para discriminar respondedores de não respondedores a expansão de volume (CANNESSON et al., 2011; BIAIS et al., 2017). O emprego da abordagem estatística denominada “gray zone”, permite a determinação de três zonas diagnósticas distintas para o  $\Delta$ PP. Na primeira zona, valores de  $\Delta$ PP acima do limiar superior da “gray zone” predizem resposta positiva (aumento do DC/VS  $\geq 15\%$ ) frente à administração do desafio volêmico com elevada especificidade (taxa de negativos verdadeiros). Na segunda zona, valores de  $\Delta$ PP abaixo do limite inferior da “gray zone” predizem resposta negativa ao desafio volêmico com elevada sensibilidade (taxa de positivos verdadeiros). E a terceira zona, que representa a zona de incerteza diagnóstica (“gray zone”), na qual estão contidos os valores de  $\Delta$ PP ao redor do valor de corte ótimo para predição da fluido-responsividade. Caso os valores de  $\Delta$ PP de um indivíduo se encontrem dentro do intervalo da “gray zone”, não é possível prever com segurança a resposta ao desafio volêmico devido a elevada probabilidade de resultado falso positivo ou falso negativo (MICHARD et al., 2015).

Biais et al. (2017) utilizando o  $\Delta PP$  para avaliação da fluido-responsividade em humanos, obteve “gray zone” ampla, contendo 75% da população dos indivíduos avaliados. Esses resultados sugerem que a acurácia diagnóstica do  $\Delta PP$  em prever a fluido-responsividade pode estar aquém daquela já demonstrada por outros autores (MICHARD, 2005; BENES et al., 2014; YANG; DU, 2014). Porém, é importante ressaltar que uma das limitações anteriormente citadas está presente no estudo de Biais et al. (2017): baixo volume corrente ( $V_T$  6 a 8mL/kg) durante a ventilação mecânica. Por outro lado, em trabalho realizado por Celeita-Rodríguez et al. (2019), comparando índices dinâmicos e estáticos de pré-carga em cães anestesiados sob ventilação com volume controlado ( $V_T = 12$  mL/kg), o  $\Delta PP$  mensurado na artéria femoral apresentou “gray zone” estreita (15-16%) contendo uma pequena percentagem da população (13% dos indivíduos), demonstrando a sua elevada acurácia preditiva na fluido-responsividade.

A acurácia do  $\Delta PP$  na predição da fluido-responsividade está relacionada com o  $V_T$  empregado na ventilação mecânica (MYATRA et al., 2017). Em humanos, quando o  $V_T$  é  $<8$  mL/kg ocorre menor oscilação do VS durante a ventilação mecânica. Consequentemente, os valores de  $\Delta PP$  podem se reduzir a valores abaixo do limiar que indica a fluido-responsividade, podendo resultar em falsa predição de que o indivíduo não é respondedor a expansão de volume. Especialmente em pacientes com complacência pulmonar baixa, a ventilação com  $V_T < 8$ mL/kg pode resultar em falha do  $\Delta PP$  em prever respondedores ao desafio volêmico. Portanto, quando a mensuração do DC/VS não está disponível, é necessário o emprego de  $V_T$  adequado durante a ventilação mecânica, com o objetivo de identificar os pacientes que verdadeiramente possuem reserva de pré-carga cardíaca (MYATRA et al., 2017).

## 2.5 Influência do desafio volêmico sobre a fluido-responsividade

Dentre as características relacionadas ao desafio volêmico que podem interferir na fluido-responsividade em humanos, pode-se citar: 1) tipo e volume de fluido; 2) duração/velocidade de administração; 3) intervalo da administração entre os desafios volêmicos; 3) critério usado para definir os respondedores a expansão de volume (TOSCANI et al., 2017; MESSINA et al., 2018).

Em cães também há heterogeneidade relacionada ao desafio volêmico e ao critério de fluido-responsividade. Rabozzi e Franci (2014) e Bucci et al. (2017) utilizaram o “mini” desafio volêmico com solução de Ringer Lactato (RL) com volumes de 3 mL/kg e 5 mL/kg durante 1 minuto, respectivamente. Bucci et al. (2017) considerou respondedores aqueles indivíduos que apresentaram aumento no integral de velocidade e tempo do fluxo aórtico (VTI: “velocity-time integral”)  $\geq 15\%$ , obtendo 9 respondedores e 15 não respondedores ( $n = 24$ ). Rabozzi e Franci (2014) considerando respondedores os indivíduos que apresentaram redução de 10% na frequência cardíaca (FC) e/ou aumento de 10% na pressão arterial média (PAM), obtiveram 10 respondedores e 16 não respondedores ( $n = 26$ ). Sano et al. (2018) com desafio volêmico de 10 mL/kg de hidroxietilamido a 6% durante 13 minutos, obteve 14 respondedores e 10 não respondedores ( $n = 24$ ), considerando respondedores aqueles que apresentaram aumento  $\geq 15\%$  no integral de velocidade e tempo do fluxo da artéria pulmonar. Fantoni et al. (2017) obteve 25 indivíduos respondedores e 8 não-respondedores ( $n = 34$ ), considerando um aumento  $\geq 15\%$  no DC mensurado por ecocardiografia transesofágica usando desafio volêmico de 15 mL/kg de RL durante 15 minutos. Também avaliando a fluido-responsividade com ecocardiografia transesofágica, Drozdzyńska et al. (2018), obteve 82% ( $n = 35$ ) dos indivíduos respondedores, considerando uma variação do volume sistólico ( $\Delta VS$ )  $\geq 10\%$  após o desafio volêmico com RL no volume de 10 mL/kg durante 10-15 minutos. Por fim, Celeita-Rodríguez et al. (2019), considerando respondedores os indivíduos com aumento  $\geq 15\%$  no índice de volume sistólico (IVS) em resposta a um desafio volêmico de 20 mL/kg durante 15 minutos de RL, observou que 100% dos indivíduos foram respondedores a expansão volêmica ( $n = 39$ ).

As pesquisas realizadas em humanos demonstram que a ausência de padronização metodológica na avaliação da fluido-responsividade influenciam de forma importante a proporção de respondedores e não-respondedores a expansão volêmica (MESSINA et al., 2018). Também é possível observar essa influência nos trabalhos anteriormente citados, realizados com cães. Além disso, os índices de pré-carga utilizados nos trabalhos em cães variam entre estáticos e dinâmicos, que sabidamente apresentam diferença importante na habilidade preditiva da resposta obtida ao desafio volêmico (CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019).

### **3. OBJETIVO**

Comparar a acurácia diagnóstica do  $\Delta$ PP mensurado em artéria periférica (artéria podal dorsal) para discriminar respondedores e não-respondedores a um desafio volêmico com 20 mL/kg de RL durante 15 minutos, com o emprego de diferentes critérios de fluido-responsividade (diferentes aumentos percentuais do IVS) em cães submetidos a cirurgia eletiva.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Animais e delineamento experimental

Este estudo foi desenvolvido de maneira conjunta com outra pesquisa que comparou índices dinâmicos e estáticos de pré-carga em cães (CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019) com a aprovação prévia do Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de São Paulo (número de protocolo 116/2016). Foram incluídos nesta pesquisa, 40 cães, fêmeas, híginas (peso corporal > 14 kg) submetidas à ovariectomia eletiva. Um animal foi excluído da análise estatística devido a este apresentar estado hiperdinâmico antes da expansão volêmica [índice cardíaco (IC) >5 L/min/m<sup>2</sup>]. Neste animal, o IC mensurado através da técnica de termodiluição transpulmonar no momento basal foi de 8,5 L/min/m<sup>2</sup>. Para os demais 39 indivíduos incluídos na análise, um grupo ( $n = 21$ ) recebeu um desafio volêmico (RL, 20 mL/kg administrado IV durante 15 minutos) para aumentar o IVS >15% em relação ao valor basal. O segundo grupo ( $n = 18$ ), no qual houve aumento >15% do IVS após o primeiro desafio volêmico, recebeu um segundo desafio volêmico em igual volume e velocidade de administração, com o objetivo de testar se esses indivíduos ainda apresentavam reserva de pré-carga cardíaca (se o IVS aumentaria em mais 15% a partir do novo valor basal). No segundo grupo de indivíduos ( $n = 18$ ), o novo valor basal de IVS foi definido como aquele mensurado ao final do primeiro desafio volêmico. Não se observou aumento do IVS >15% em nenhum animal que recebeu o segundo desafio volêmico. Os indivíduos foram classificados como respondedores ao último desafio volêmico, empregando diferentes critérios de aumento do IVS: IVS<sub>>10%</sub>, IVS<sub>>15%</sub>, IVS<sub>>20%</sub> e IVS<sub>>25%</sub>.

### 4.2 Instrumentação e variáveis mensuradas

Administrou-se penicilina benzatina pela via IM (30,000 UI/kg; Benzapen G, Laboratório Teuto-Brasileiro S/A, GO, Brasil) antes da anestesia. Os animais foram pré-medicados com morfina (0,5 mg/kg; Dimorf, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil) e atropina (0,022 mg/kg; Pasmox, Isofarma Ltda, CE, Brasil) pela via IM. Na sequência, um cateter 20G (Insyte, Becton Dickinson, MG, Brasil) foi inserido na veia cefálica para administração de propofol e

fluidoterapia de manutenção com RL (2 mL/kg/h). Quinze minutos após a medicação pré-anestésica, induziu-se a anestesia com propofol pela via IV ( $5,7 \pm 1,4$  mg/kg; Propovan, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda). Após a intubação endotraqueal, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal e a anestesia foi mantida com isoflurano (Isoforine, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda). Utilizou-se ventilação mecânica controlada a volume com volume corrente ( $V_T$ ) de 12 mL/kg, relação inspiração:expiração de 1:1,5 e fração expirada de  $O_2$  de 0,4 (Dräger Primus; Drägerwerk AG & Co). Uma pausa inspiratória de 40% do tempo inspiratório manteve a pressão de platô ( $P_{plat}$ ) similar durante a inspiração (Dräger Primus; Drägerwerk AG & Co). A frequência respiratória ( $f_R$ ) foi ajustada para manutenção da pressão parcial de dióxido de carbono expirada ( $ETCO_2$ ) entre 35–45 mmHg. A temperatura esofágica foi mantida acima de 36,5 °C por um insuflador de ar quente (Bair Hugger; Arizant Healthcare, MN, USA). Ajustou-se a fração expirada de isoflurano ( $ET_{ISO}$ ) para manutenção de plano anestésico-cirúrgico (ausência de reflexo palpebral/tônus mandibular, ausência de esforços respiratórios espontâneos). A calibração do analisador de gases usado para monitoração do  $ET_{ISO}$  foi verificada utilizando uma mistura de gases padrão contendo 1,4 Vol% de isoflurano (White Martins Gases Especiais, SP, Brasil).

A veia jugular foi cateterizada com um cateter venoso central 18G com 20 cm de comprimento (Venoseld; Rehlinger-Siersburg, Alemanha), o qual foi introduzido até que sua extremidade estivesse posicionada na entrada do tórax (altura da segunda vértebra torácica). A artéria dorsal podal foi cateterizada com um cateter 20G (Insyte, Becton Dickinson). Os cateteres venoso central e da artéria periférica foram conectados a transdutores de pressão (TruWave PX 260; Edwards Lifesciences, Edwards Lifesciences, CA, EUA) preenchidos com fluido para monitoração da pressão venosa central (PVC) e pressão arterial média (PAM), respectivamente, pela tela de um monitor multiparamétrico. Os transdutores de pressão foram zerados na altura da base do coração (articulação escapulo-umeral) nos cães em decúbito dorsal. O mesmo monitor usado para monitoração da PVC e PAM, mensurou os valores de  $\Delta PP$  de acordo com um algoritmo previamente publicado por Auler et al. (2008).

O cateter de termodiluição, 3 Fr, de 7 cm (PiCCO Catheter PV2013L07N; Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Alemanha) foi introduzido na artéria femoral para mensuração do DC através da técnica de termodiluição transpulmonar

(PiCCO®/DX-2020 monitor, Pulsion Medical Systems/Philips Dixtal Biomédica Ltda, SP, Brasil). Para mensuração do DC, foi realizada a administração rápida de um bolus de solução salina fisiológica resfriada (<5 °C). A mudança na temperatura do sangue resultante do bolus foi detectada por um termistor localizado na extremidade do cateter femoral, para gerar as curvas de termodiluição usadas para o cálculo do DC. Ao final de cada curva de termodiluição, a frequência cardíaca (FC) obtida por eletrocardiografia na derivação II, foi registrada para o cálculo do VS ( $VS = DC/FC$ ). Para maximizar a precisão do método de mensuração do DC/VS, foram realizadas 3 a 5 mensurações, e a média das três medidas sequenciais mais próximas foi utilizada (CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019).

Variáveis indexadas pela área de superfície corpórea [ $ASC = (\text{peso em gramas})^{2/3} \times 10,1 \times 10^{-4}$ ] incluíram: IC ( $CI = DC/ASC$ ), índice de volume sistólico ( $IVS = VS/ASC$ ) e índice de resistência vascular sistêmica [ $IRVS = (PAM-PVC)/IC \times 79,9$ ].

#### 4.3 Protocolo experimental

Uma hora após a indução da anestesia, os animais receberam um ( $n = 21$ ) ou dois ( $n = 18$ ) desafios volêmicos, conforme descrito anteriormente. As variáveis cardiopulmonares, hematócrito e proteína plasmática total (PPT) foram registradas antes e após o último desafio volêmico e a cirurgia foi iniciada após o final da coleta de dados. A recuperação anestésica e as complicações intra e pós-operatórias foram reportadas previamente (CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019).

#### 4.4 Análise Estatística

Os dados foram analisados utilizando os seguintes programas de análise estatística: GraphPad Prism Versão 6.02; GraphPad, CA, EUA e MedCalc Versão 18.2.1; Bélgica. A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Dados simétricos e assimetricamente distribuídos foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão e mediana (intervalos), respectivamente.

Os indivíduos foram classificados como respondedores ao último desafio volêmico com base no aumento do IVS entre >10% a >25%, com incremento de 5% ( $IVS_{>10\%}$  a  $IVS_{>25\%}$ ). A proporção de respondedores e não respondedores de acordo



com as diferentes percentagens de mudança do IVS foram comparados usando o Teste Q de Cochran ( $p < 0,05$ ).

A habilidade preditiva do  $\Delta$ PP para a fluido-responsividade de acordo com as diferentes porcentagens de mudança do IVS foi avaliada pela análise da área sob a curva “receiver operating characteristics” (ROC). O valor de corte ótimo para discriminar os respondedores dos não respondedores ao último desafio volêmico foi escolhido no ponto de maior sensibilidade e especificidade calculado pelo Índice de Youden [sensibilidade + (especificidade – 1)].

A influência dos diferentes critérios para definição dos respondedores ao desafio volêmico ( $IVS_{>10\%}$  a  $IVS_{>25\%}$ , com incremento de 5%) sobre a acurácia diagnóstica do  $\Delta$ PP na predição da fluido-responsividade foi avaliada pela “gray zone” (zona de incerteza diagnóstica) proposta por Mallat et al. (2015). As curvas ROC geradas a partir de amostras de populações pequenas podem sofrer maior influência de falsos positivos e/ou falsos negativos. Por isso, curvas ROC mais robustas foram obtidas através da população “bootstrap”, onde os dados da população original ( $n = 39$ ) foram reamostrados aleatoriamente 1.000 vezes com reposição (MALLAT et al., 2015). Este procedimento foi realizado para gerar intervalos de confiança de 95% dos melhores valores de corte obtidos da população “bootstrap”. Esses valores foram comparados ao intervalo dos valores de corte do  $\Delta$ PP que correspondem a acurácia diagnóstica baixa (sensibilidade e especificidade  $<90\%$ ) (MALLAT et al., 2015). Os intervalos gerados pelas duas abordagens foram comparados, e o maior foi escolhido como “gray zone”. Valores de corte do  $\Delta$ PP acima do valor superior da “gray zone” predizem respondedores ao desafio volêmico com maior especificidade (taxa de negativos verdadeiros), enquanto valores de corte de  $\Delta$ PP abaixo do valor inferior predizem não-respondedores com maior sensibilidade (taxa de positivos verdadeiros). A porcentagem de indivíduos da população original dentro da “gray zone” foi calculada. A acurácia diagnóstica do  $\Delta$ PP foi definida como a “gray zone” mais estreita, contendo menos indivíduos de acordo com o aumento do IVS ( $IVS_{>10\%}$ ,  $IVS_{>15\%}$ ,  $IVS_{>20\%}$  e  $IVS_{>25\%}$ ) após o desafio volêmico.

O critério de fluido-responsividade associado com maior acurácia diagnóstica (“gray zone” mais estreita) foi escolhido para comparação das variáveis hemodinâmicas, respiratórias e  $ET_{ISO}$  entre respondedores e não-respondedores a expansão volêmica. Estas variáveis tiveram distribuição normal e foram comparadas

por análise de variância de duas vias, para medidas repetidas ao longo do tempo. Quando houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre momentos (antes ou após o desafio volêmico) ou entre os grupos (respondedores ou não-respondedores), comparações *post hoc* foram realizadas pelo teste de Bonferroni.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Análise da habilidade preditiva do $\Delta$ PP considerando uma resposta binária

A proporção dos respondedores ao desafio volêmico diminuiu significativamente ( $p < 0,05$ ) com o aumento na percentagem do IVS (Tabela 1). A área sob a curva ROC para todas as percentagens de aumento no IVS foi significativamente maior que 0,5 (área sob a curva ROC sem valor preditivo) (Tabela 2). Considerando uma resposta binária (respondedores ou não respondedores ao desafio volêmico) a habilidade preditiva do  $\Delta$ PP foi excelente (limite inferior - intervalo de confiança de 95% da curva ROC  $> 0,9$ ) para identificar aumentos do IVS  $>15\%$  e boa (limite inferior - intervalo de confiança de 95% da curva ROC  $> 0,8$ ) para identificar aumentos de IVS  $>10\%$ ,  $>20\%$  e  $>25\%$  (RAY et al., 2000). Os valores dos melhores pontos de corte para discriminar respondedores e não respondedores a expansão volêmica variaram entre  $>11,7\%$  a  $>15,4\%$  de acordo com os diferentes critérios de fluido-responsividade.

### 5.2 Análise da habilidade preditiva do $\Delta$ PP considerando a zona de incerteza diagnóstica (“gray zone”)

Os valores da “gray zone” do  $\Delta$ PP mostraram limite superior idêntico ( $>14,6\%$ ) para predição de aumento do IVS  $>10\%$ ,  $15\%$  e  $20\%$  (Tabela 1, Figura 1). A acurácia diagnóstica do  $\Delta$ PP foi pior para predição de aumento do IVS  $>10\%$  (“gray zone” mais ampla, incluindo maior percentagem da população). Por outro lado, a acurácia diagnóstica do  $\Delta$ PP foi melhor para predição de aumento do IVS  $>20\%$  (“gray zone” mais estreita, contendo menos indivíduos da população).

### 5.3 Alterações nas variáveis hemodinâmicas, hematócrito e proteína plasmática total nos respondedores (IVS $>20\%$ ) e não respondedores ao desafio volêmico

O valor de  $\Delta PP$  foi maior nos respondedores quando comparado aos não respondedores antes do desafio volêmico ( $p < 0,0001$ , Figura 2). A expansão volêmica diminuiu o  $\Delta PP$  apenas nos respondedores ( $p < 0,0001$ ). A PVC foi menor nos respondedores antes do desafio volêmico ( $p < 0,0001$ ). A expansão volêmica aumentou a PVC nos dois grupos (respondedores  $p < 0,001$ , não respondedores  $p < 0,001$ ).

A FC aumentou nos respondedores após o desafio volêmico ( $p < 0,001$ ). Mudanças percentuais nos valores de FC coletados antes da expansão volêmica foram 6 (-8 a 17)% [mediana (valor mínimo e máximo)] nos respondedores e 8 (-8 a 58)% nos não respondedores.

Os valores de IC e IVS foram menores nos respondedores do que nos não respondedores antes do desafio volêmico ( $p < 0,0001$ ). A expansão volêmica aumentou o IC e IVS tanto nos respondedores (IC, IVS  $p < 0,0001$ ) como nos não respondedores (IC, IVS  $p < 0,0001$ ). As mudanças percentuais no IC induzidas pelo último desafio volêmico foram de 38 (21 a 65)% e 13 (-4 a 87)% nos respondedores e não respondedores a expansão volêmica, respectivamente. As mudanças percentuais no IVS induzidas pelo desafio volêmico foram de 38 (21 a 47)% e 6 (-5 a 20)% nos respondedores e não respondedores a expansão volêmica, respectivamente.

O IRVS foi maior nos respondedores antes do desafio volêmico ( $p < 0,0003$ ). O IRVS e PAM diminuíram em resposta a expansão volêmica tanto nos respondedores (IRVS  $p < 0,0001$ ; PAM  $p = 0,005$ ) como nos não respondedores (IRVS  $p < 0,0001$ ; PAM  $p = 0,04$ ). O hematócrito diminuiu após o desafio volêmico nos dois grupos (respondedores  $p < 0,0001$ ; não respondedores  $p = 0,006$ ). PPT foi maior nos respondedores que nos não respondedores antes do desafio volêmico ( $p = 0,005$ ); a expansão volêmica diminuiu a PPT apenas nos respondedores ( $p < 0,0001$ ).

#### 5.4 Dados demográficos, $ET_{ISO}$ e variáveis respiratórias nos respondedores (IVS >20%) e não respondedores a expansão volêmica

Não houve diferença significativa dentro ou entre os grupos para os valores de: peso corporal ( $19,3 \pm 3,6$  kg),  $ET_{ISO}$  ( $1,28 \pm 0,13$  vol%),  $ETCO_2$  ( $40 \pm 3$  mmHg),  $SpO_2$  ( $97 \pm 2\%$ ),  $f_R$  ( $12 \pm 3$  mov/min) e  $V_T$  expirado ( $11,7 \pm 0,49$  mL/kg) antes e depois do

desafio volêmico. Valores de  $P_{\text{plat}}$  não diferiram entre grupos. A  $P_{\text{plat}}$  não diferiu antes ( $8,9 \pm 1,5$  cm H<sub>2</sub>O) e após ( $8,9 \pm 1,9$  cm H<sub>2</sub>O) o desafio volêmico no grupo dos respondedores. Um pequeno, porém significativo aumento na  $P_{\text{plat}}$  ( $p = 0,03$ ) foi observado nos não respondedores à expansão volêmica (de  $8,8 \pm 1,8$  para  $9,3 \pm 1,9$  cm H<sub>2</sub>O) após a expansão volêmica.

**Tabela 1** – Proporção de respondedores e não respondedores a expansão volêmica de acordo com diferentes critérios de fluido-responsividade [mudanças percentuais no índice de volume sistólico (IVS)] em cães sob ventilação mecânica anestesiados com isoflurano ( $n = 39$ ). Número total de desafios volêmicos (RL 20 mL/kg em 15 minutos) recebidos pelos respondedores e não respondedores de acordo com diferentes critérios de fluido-responsividade.

Critério de aumento do IVS (%)	Proporção de respondedores/não respondedores	Número de desafios volêmicos administrados	
		Respondedores (número de animais)	Não Respondedores (número de animais)
IVS <sub>&gt;10%</sub>	25/14 <sup>a</sup>	1 ( $n = 21$ ) 2 ( $n = 4$ )	2 ( $n = 14$ )
IVS <sub>&gt;15%</sub>	21/18 <sup>ac</sup>	1 ( $n = 21$ )	2 ( $n = 18$ )
IVS <sub>&gt;20%</sub>	18/21 <sup>bc</sup>	1 ( $n = 18$ )	1 ( $n = 3$ ) 2 ( $n = 18$ )
IVS <sub>&gt;25%</sub>	14/25 <sup>b</sup>	1 ( $n = 14$ )	1 ( $n = 7$ ) 2 ( $n = 18$ )

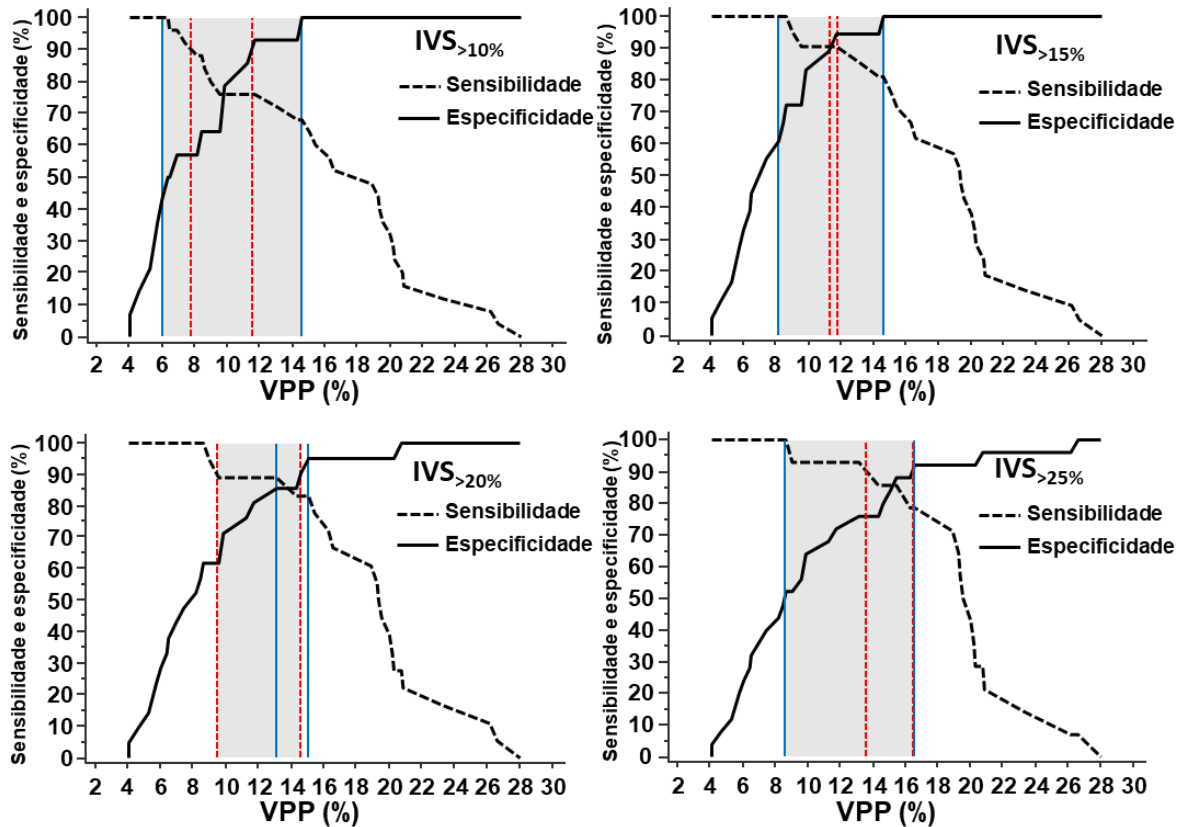
<sup>a,b,c</sup> Valores seguidos por letras diferentes sobrescritas, dentro de uma mesma coluna, são significativamente diferentes entre si ( $p < 0.05$ ).

**Tabela 2** – Avaliação da habilidade preditiva da variação da pressão de pulso ( $\Delta$ PP) na predição da fluido-responsividade em resposta a um desafio volêmico (RL 20 mL/kg em 15 minutos) de acordo com diferentes critérios de aumento do IVS(%) em cães sob ventilação mecânica anestesiados com isoflurano ( $n = 39$ ).

<b>Critério de aumento do IVS (%)</b>	<b>Área sob a curva ROC do <math>\Delta</math>PP (95% IC)</b>	<b>Valor de <math>p</math> versus área sob a curva ROC = 0.5</b>	<b>Melhor ponto de corte do <math>\Delta</math>PP</b>	<b>“Gray zone” do <math>\Delta</math>PP</b>	<b>Animais na “gray zone” do <math>\Delta</math>PP</b>
<b>IVS<sub>&gt;10%</sub></b>	0,897 (0,802–0,992)	<0,0001	>11,7%	6,0–14,6%	44%
<b>IVS<sub>&gt;15%</sub></b>	0,968 (0,924–1,0)	<0,0001	>11,7%	8,2–14,6%	31%
<b>IVS<sub>&gt;20%</sub></b>	0,923 (0,836–1,0)	<0,0001	>15,1%	9,5–14,6%	21%
<b>IVS<sub>&gt;25%</sub></b>	0,891 (0,783–1,0)	<0,0001	>15,4%	8,6–16,6%	36%

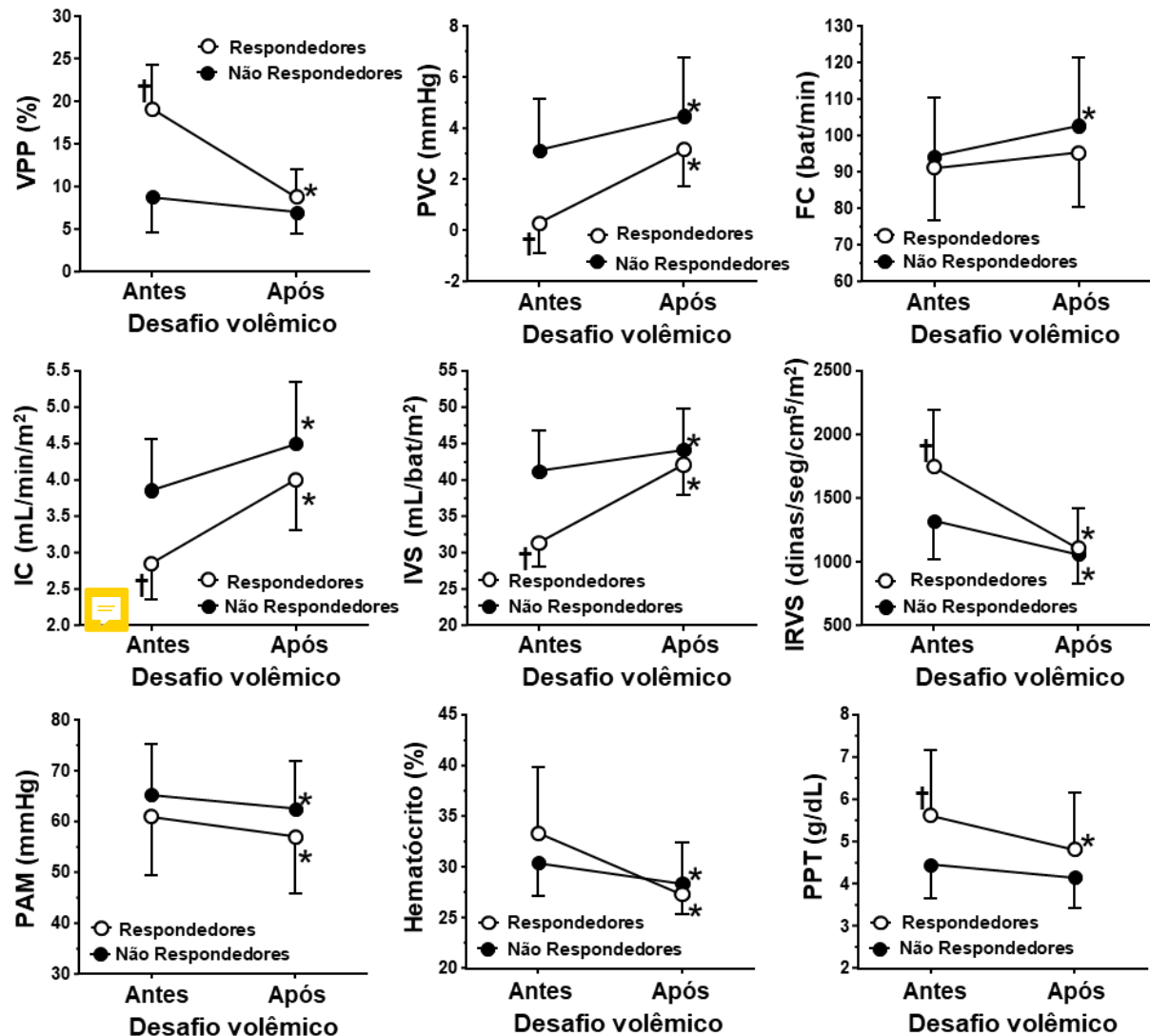
**IVS<sub>>XX%</sub>**, índice de volume sistólico com “>XX%” significa o aumento percentual no IVS usado para definir respondedores ao desafio volêmico; ROC (“receiver operating characteristics”).

**Figura 4** – Sensibilidade (taxa de positivos verdadeiros) e especificidade (taxa de negativos verdadeiros) da variação da pressão de pulso ( $\Delta PP$ ) na predição da fluido-responsividade após desafio volêmico (RL 20 mL/kg em 15 minutos) de acordo com diferentes critérios de aumento do IVS(%) em cães sob ventilação mecânica anestesiados com isoflurano ( $n = 39$ ). As linhas vermelhas tracejadas representam os valores de pontos de corte com 90% de sensibilidade e especificidade. As linhas azuis sólidas representam os pontos de corte obtidos com intervalos de confiança de 95%, calculados a partir da população “bootstrap”. O intervalo maior foi escolhido como a “gray zone”.



$IVS_{>XX\%}$ , índice de volume sistólico com “>XX%” significa o aumento percentual no IVS usado para definir respondedores ao desafio volêmico.

**Figura 1** – Efeitos da expansão volêmica sobre as variáveis hemodinâmicas, hematócrito e proteína plasmática total (média  $\pm$  desvio padrão) em cães sob ventilação mecânica anestesiados com isoflurano que foram respondedores ( $n = 18$ ) e não respondedores ( $n = 21$ ) a expansão volêmica (RL 20 mL/kg em 15 minutos). Respondedores foram definidos como indivíduos que tiveram aumento do IVS  $>20\%$ .



$\Delta$ PP, variação da pressão de pulso; PVC, pressão venosa central; FC, frequência cardíaca; IC, índice cardíaco; IVS, índice de volume sistólico; IRVS, índice de resistência vascular sistêmica; PAM, pressão arterial média; PPT, proteína plasmática total.

† Diferença significativa entre respondedores e não respondedores ( $p < 0.05$ ).

\* Diferença significativa entre antes e após o desafio volêmico ( $p < 0.05$ ).



## 6. DISCUSSÃO

A análise da “gray zone” demonstrou que valores de  $\Delta PP > 14,6\%$  predizem aumentos do IVS entre  $>10\%$  a  $>20\%$  com alta especificidade (baixa taxa de falsos negativos) em resposta ao desafio volêmico de 20 mL/kg de RL administrado em 15 minutos. Entretanto, o  $\Delta PP$  teve melhor acurácia diagnóstica (“gray zone” mais estreita) para predizer aumentos do IVS  $>20\%$  quando comparado a IVS  $>15\%$ , aumento percentual que vem sendo tradicionalmente usado para definir respondedores a desafio volêmico em humanos (MESSINA et al., 2017; TOSCANI et al., 2017). A acurácia diagnóstica superior do  $\Delta PP$  em predizer aumentos do IVS  $>20\%$  pode ser explicada pelo volume e taxa de infusão empregados como desafio volêmico neste estudo. O volume de RL administrado para expansão volêmica (20 mL/kg) foi maior que o volume geralmente empregado com este objetivo em humanos adultos (500 mL de solução salina fisiológica), que representa aproximadamente 7 mL/kg do peso ideal (70 kg para humanos adultos). A taxa de infusão de RL também foi mais rápida (20 mL/kg durante 15 minutos ou 80 mL/kg/hora) que a taxa de cristaloides isotônicos tipicamente usada em humanos (7 mL/kg durante 10–30 minutos ou 14–42 mL/kg/hora) (MESSINA et al., 2017; TOSCANI et al., 2017).

Embora o  $\Delta PP$  tenha mostrado excelente habilidade preditiva (área sob a curva ROC  $> 0,9$ ) para predizer aumentos do IVS  $>15\%$ , o valor de corte calculado pelo Índice de Youden ( $>11,7\%$ ) está dentro dos valores da zona de incerteza diagnóstica (“gray zone” de 8,2–14,6%). Valores mais próximos ao melhor ponto de corte resultam em maior taxa de falsos negativos e/ou falsos positivos na predição da fluido-responsividade (valores abaixo e acima do melhor ponto de corte, respectivamente) (RAY et al., 2010; CANNESSON et al., 2011; MICHARD et al., 2015). Em contraste com a análise convencional da curva ROC, o emprego da “gray zone” permite a determinação de três zonas diagnósticas distintas, não apenas a resposta binária: respondedores ou não respondedores a expansão volêmica (RAY et al., 2010; CANNESSON et al., 2011; MICHARD et al., 2015). A primeira zona diagnóstica, quando os valores de corte do  $\Delta PP$  estão acima do limite superior da “gray zone”, permite a predição da fluido-responsividade com alta especificidade. A segunda zona, com valores de corte do  $\Delta PP$  abaixo do limite inferior da “gray zone”,

permite identificar os não respondedores a expansão volêmica com alta sensibilidade. E a terceira zona (“gray zone”), onde os valores de  $\Delta PP$  se encontram entre os pontos de corte máximo e mínimo, que não permite a predição da fluido-responsividade de forma confiável (CANNESSON et al., 2011; MICHARD et al., 2015). Entretanto, o  $\Delta PP$  apresenta melhor acurácia preditiva quando comparado aos demais índices dinâmicos e estáticos de pré-carga (MARIK et al., 2009; CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019). Portanto, caso os valores de  $\Delta PP$  se encontrem dentro da “gray zone”, podem não haver melhores alternativas para prever a fluido-responsividade. Nestas circunstâncias, uma alternativa para determinação da fluido-responsividade seria a monitoração da variação no DC/VS, em resposta ao desafio volêmico.

Com base na análise convencional da curva ROC, o  $\Delta PP$  apresentou melhor habilidade preditiva para aumentos do IVS >15%, porém a maior acurácia diagnóstica foi demonstrada para aumentos do IVS >20%, por este critério resultar em uma “gray zone” mais estreita, contendo menor porcentagem de indivíduos (21%), quando comparada a “gray zone” do  $\Delta PP$  para aumentos do IVS >15% (31%). O ponto de corte do  $\Delta PP$  para predição da fluido-responsividade com alta taxa de especificidade (valores acima do ponto de corte superior) foi idêntico (>14,6%) para definir respondedores a volume considerando aumentos do IVS >10 a >20%. Portanto, para aplicação clínica, quando o valor de  $\Delta PP$  é >14,6%, a administração do desafio volêmico irá aumentar o VS em pelo menos 10 a 20%.

Alguns fatores que podem influenciar a acurácia diagnóstica do  $\Delta PP$  (MICHARD et al., 2015) foram controlados no presente estudo. Irregularidades no ritmo cardíaco foram evitadas pela pré-medicação com atropina. Arritmias cardíacas podem aumentar o  $\Delta PP$ , causando falsos positivos na predição da fluido-responsividade. Esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica também podem influenciar a proporção de falsos positivos e/ou falsos negativos, diminuindo a acurácia diagnóstica do  $\Delta PP$  na predição da fluido-responsividade. A presença de esforços respiratórios espontâneos durante a respiração controlada (assincronia paciente/ventilador) foi evitada ajustando o  $ET_{ISO}$  para promover plano anestésico adequado, e pela verificação das ondas de pressão das vias aéreas durante a ventilação mecânica controlada a volume, certificando-se da ausência de esforços respiratórios espontâneos.

O  $V_T$  usado no presente estudo (12 mL/kg) foi acima do mínimo considerado necessário para predição da fluido-responsividade pelo  $\Delta PP$  em humanos ( $\geq 8$  mL/kg) (MICHARD et al., 2015; MYATRA et al., 2017). A utilização do  $V_T$  excessivamente baixo minimiza as oscilações transitórias do VS/pressão de pulso induzidas pela ventilação mecânica e aumenta a percentagem de indivíduos na “gray zone” do  $\Delta PP$ , devido a um aumento na taxa de falsos negativos (MICHARD et al., 2015; MYATRA et al., 2017). Inversamente, valores de  $V_T$  excessivamente elevados irão aumentar a percentagem de falsos positivos, por induzir maiores mudanças no VS/pressão de pulso associadas à ventilação mecânica (KIM; PINSKY, 2008). Não existem recomendações na literatura com relação ao valor mínimo de  $V_T$  que permita maior acurácia do  $\Delta PP$  na predição da fluido-responsividade em cães. Entretanto, o  $V_T$  utilizado não foi responsável pela “gray zone” relativamente ampla do  $\Delta PP$  observada no presente estudo, pois quando o  $\Delta PP$  foi obtido a partir da pressão invasiva da artéria femoral sob condições idênticas (CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019), observou-se predição da fluido-responsividade com elevada acurácia diagnóstica (“gray zone” estreita, com valores de  $\Delta PP$  entre 15 a 16%).

Quando empregado para predição de aumentos do IVS  $>15\%$ , o  $\Delta PP$  obtido em artéria periférica no presente estudo resultou em “gray zone” (8,2 a 14,6%) mais ampla do que a “gray zone” do  $\Delta PP$  obtida em artéria femoral (15 a 16%) reportada em estudo paralelo, desenvolvido nos mesmo animais (CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019). Considerando que os dados foram coletados em condições idênticas, a pior acurácia diagnóstica do  $\Delta PP$  obtido em artéria periférica pode ser atribuída a diferentes características do fluxo sanguíneo nas artérias centrais e periféricas. A relação entre a pressão de pulso e o VS é conhecida desde o início do século XX (ROSEN; WHITE, 1926) e a mensuração do  $\Delta PP$  é baseada na suposição de que pressão de pulso arterial (a diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica) é proporcional ao VS. De fato, a redução da pressão de pulso causada por hipovolemia progressiva é fortemente relacionada com uma diminuição do VS. Entretanto, ao passo que a onda de pressão se move pela aorta em direção as artérias periféricas, a bifurcação e estreitamento da árvore arterial aumenta à resistência a progressão do fluxo sanguíneo e cria ondas retrógradas. A colisão entre as ondas anterógradas e retrógradas causa um aumento na pressão sistólica, levando ao aumento na pressão de pulso em artérias periféricas (PAUCA et al.,

1992; MONTEIRO et al., 2013). Portanto, a pressão de pulso obtida nas artérias centrais (artérias aorta e femoral) é mais fortemente relacionada com o VS do que a pressão de pulso obtida em artérias periféricas (por exemplo, artéria podal dorsal em cães), as quais sofrem maior influência da resistência vascular sistêmica. A diferença fisiológica entre a pressão de pulso de artérias centrais e periféricas pode explicar porque o  $\Delta PP$  obtido a partir da artéria femoral apresentou maior acurácia para predição da fluido-responsividade (CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019) em comparação ao  $\Delta PP$  obtido da artéria podal dorsal no presente estudo.

O cálculo do  $\Delta PP$  durante a ventilação mecânica é baseado na detecção da pressão de pulso máxima e mínima ( $PP_{max}$  e  $PP_{min}$ , respectivamente) durante um ciclo respiratório de acordo com a fórmula:  $\Delta PP = (PP_{max} - PP_{min}) / ((PP_{max} + PP_{min}) / 2)$  (MICHARD, 2005; CANNESSON et al., 2011). Antes que monitores que realizam o cálculo automático do  $\Delta PP$  estivessem disponíveis, o cálculo manual do  $\Delta PP$  era realizado a partir da impressão da onda de pressão arterial, ou a partir da coleta e armazenamento da onda de pressão arterial sincronizada com a onda da pressão das vias aéreas em um computador pessoal para análise posterior. Atualmente, monitores que realizam a mensuração automática do  $\Delta PP$  estão disponíveis com algoritmos desenvolvidos para registrar os valores de  $PP_{max}$  e  $PP_{min}$  durante vários ciclos respiratórios. Entretanto, antes que estes monitores de  $\Delta PP$  sejam empregados na rotina, recomenda-se a sua validação clínica (HOFER; CANNESSON, 2011). Em estudo prévio, publicado por Celeita-Rodriguez et al. (2019), o  $\Delta PP$  foi mensurado a partir da artéria femoral usando o sistema PiCCO®, cujo algoritmo de cálculo do  $\Delta PP$  utiliza a média dos quatro valores  $PP_{max}$  e  $PP_{min}$ , detectados durante um período flutuante de 30 segundos (HOFER et al., 2005). O algoritmo do dispositivo usado no presente estudo (Dixtal®) calcula o  $\Delta PP$  a partir do  $PP_{max}$  e  $PP_{min}$  detectado em cada ciclo respiratório, cuja duração é determinada pela onda da capnografia ou pela pressão das vias aéreas durante a ventilação mecânica. A mensuração automática do  $\Delta PP$  fornecida por este monitor representa a mediana da média dos três últimos valores de  $\Delta PP$  obtidos de três períodos consecutivos de 10 ciclos respiratórios (do ciclo 1 ao 10, 2 ao 11, e 3 ao 12) (AULER et al., 2008). Portanto, as diferenças entre a “gray zone” do  $\Delta PP$  obtido pela artéria femoral (CELEITA-RODRÍGUEZ et al., 2019) e do  $\Delta PP$  obtido pela artéria periférica no presente estudo, não podem ser atribuídas apenas ao local de mensuração da

pressão arterial invasiva, mas também ao uso de diferentes algoritmos de cálculo automatizado.

Indivíduos que apresentam sinais de déficit circulatório (por exemplo, hipotensão por hemorragia e aumento do lactato) podem se beneficiar pelo aumento do DC/VS induzido pela expansão volêmica guiada por metas hemodinâmicas (MICHARD et al., 2002). Portanto, a principal limitação do presente estudo, foi a avaliação da fluido-responsividade em animais saudáveis. Nestes animais, a PAM mostrou uma pequena, porém significativa diminuição após o desafio volêmico, devido à vasodilatação em resposta a expansão volêmica. Esta resposta contrasta com a observada em cães em estado grave, que se apresentam com hipotensão (PAS < 90 mmHg) no atendimento na sala de emergência. Nestes animais a expansão volêmica pode aumentar de forma consistente a pressão arterial (SILVERSTEIN et al., 2012). Conforme relatado previamente por Celeita-Rodriguez et al. (2019), o volume cumulativo total de RL (40 mL/kg) foi excessivo nos cães saudáveis normovolêmicos, pois aumentou a incidência de edema de língua/lábios e quemose, que foram observadas quando dois desafios volêmicos foram administrados para avaliar a fluido-responsividade.

## 7. CONCLUSÃO

A partir da análise dos aumentos do IVS (>10 a >25%) para definição de respondedores ao desafio volêmico, o valor de corte do  $\Delta$ PP obtido em artéria periférica acima do limite superior da “gray zone” ( $\Delta$ PP >14,6%) prediz com maior acurácia (“gray zone” mais estreita, contendo menor percentagem de indivíduos) que um desafio volêmico de RL de 20 mL/kg durante 15 minutos irá aumentar o IVS >20%. Valores de  $\Delta$ PP abaixo do limite inferior da “gray zone” ( $\Delta$ PP <9,5%) permitem predizer com boa acurácia que os animais não irão responder com aumento do IVS >20% ao desafio volêmico.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antonelli M, Levy M, Andrews PJD. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intens Care Med.* 2007; 33: 575-90.

Auler JO Jr, Galas F, Hajjar L et al. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2008; 106: 1201–6.

Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, et al. Incorporating dynamics assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2016; 9: 1538-45.

Biais M, de Courson H, Lanchon R et al. Mini-fluid Challenge of 100 ml of Crystalloid Predicts Fluid Responsiveness in the Operating Room. *Anesthesiology.* 2017; 127: 450–6.

Cannesson M, Aboy M, Hofer CK et al. Pulse pressure variation: where are we today? *J Clin Monit Comput.* 2010; 25: 45-56.

Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology.* 2011; 115: 231–41.

Celeita-Rodríguez N, Teixeira-Neto FJ, Garofalo NA et al. Comparison of the diagnostic accuracy of dynamic and static preload indexes to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated, isoflurane anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2019. (Accepted for publication).

De Backer D, Taccone FS, Holsten R, et al. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology.* 2009; 110: 1092-7.

Deng QW, Tan WC, Zhao BC, et al. Is goal-directed fluid therapy based on dynamics variables alone sufficient to improve clinical outcomes among patients undergoing surgery? A meta-analysis. *Crit Care*. 2018; 298: 1-17.

Diniz MS, Teixeira-Neto FJ, Cândido TD, et al. Effects of dexmedetomidine on pulse pressure variation changes induced by hemorrhage followed by volume replacement in isoflurane-anesthetized dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. 2014; 24: 681-92.

Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth*. 2012; 109: 69–79.

Fantoni DT, Ida KK, Gimenes AM et al. Pulse pressure variation as a guide for volume expansion in dogs undergoing orthopedic surgery. *Vet Anaesth Analg*. 2017; 44: 710–18.

Garofalo NA, Teixeira-Neto FJ, Rodrigues SA, et al. Comparison of transpulmonary thermodilution and calibrated pulse contour analysis with pulmonary artery thermodilution cardiac output measurements in anesthetized dogs. *J Vet Intern Med*. 2016; 30: 941-950.

Guyton AH, Hall JE. Heart muscle: the heart as a pump and function of the heart valves. In: Guyton AH, Hall JE, editors. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: Elsevier; 2006. p 103-15.

Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcome in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*. 2011; 112: 1392-1402.

Hofer CK, Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011; 49: 59-65.

Klein AV, Teixeira-Neto FJ, Garofalo NA, et al. Changes in pulse pressure variation and plethysmographic variability index caused by hypotension-inducing hemorrhage



followed by volume replacement in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res.* 2016; 77: 280-7.

Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VOS, et al. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care.* 2007; 11: 1-9.

Messina A, Longhini F, Coppo C. et al. Use of the fluid challenge in critically ill adult patients: a systematic review. *Anesth Analg.* 2018; 125: 1532–43.

Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2009; 37: 2642-7.

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

Michard F, Lopes MR, Auler JO Jr. Pulse pressure variation: beyond the fluid management of patients with shock. *Crit Care.* 2007; 11: 131-3.

Michard F, Chemla D, Teboul JL. Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? *Crit Care.* 2015; 19: 144-46.

Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, et al. The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Crit Care Med.* 2017; 45: 415–21.

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: 498–502.

Perel A. The physiological basis of arterial pressure variation during positive-pressure ventilation. *Réanimation.* 2005; 14: 162-71.

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: 170–74.

Rabozzi R, Franci P. Use of systolic pressure variation to predict the cardiovascular response to mini-fluid challenge in anaesthetized dogs. *J Vet.* 2014; 202: 367-71.

Sano H, Seo J, Withman P. Evaluation of pulse pressure variation and pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated isoflurane-anesthetized dogs. *J Vet Emerg Crit Care.* 2018; 28: 301-9.

Silverstein DC, Kleiner J, Dobratz KJ. Effectiveness of intravenous fluid resuscitation in the emergency room for treatment of hypotension in dogs: 35 cases (2000-2010). *J Vet Emerg Crit Care.* 2012; 22: 666-73.

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: 368–71.

Teboul JL, Monnet X. Pulse pressure variation and ARDS. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79: 398–407.

Teboul JL, Monnet X, Chemla D, Michard F. Arterial pulse pressure variation with mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199: 22-31.

Teixeira Neto FJ, Luna SP, Cruz ML, et al. A study of the effect of hemorrhage on the cardiorespiratory actions of halothane, isoflurane and sevoflurane in the dog. *Vet Anaesth Analg.* 2007; 34: 107-16.

Toscani L, Aya HD, Antonakaki D, et al. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017; 21: 207-18.

Vieillard-Baron A, Chetugi K, Rabiller A, et al. Superior vena cava collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intens Care Med.* 2004; 30: 1734–39.

Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014; 18: 1-13.