



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

**NATHALIA CELEITA RODRÍGUEZ**

**COMPARAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE ÍNDICES  
DINÂMICOS E ESTÁTICOS DE PRÉ-CARGA PARA  
PREDIÇÃO DA FLUIDO-RESPONSIVIDADE EM CÃES  
ANESTESIADOS COM ISOFLURANO, SOB VENTILAÇÃO  
MECÂNICA**

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

Orientador: Prof. Associado Dr. Francisco José Teixeira Neto

Coorientador: Med. Vet. Dra. Natache Arouca Garofalo

**Botucatu  
2020**

Nathalia Celeita Rodríguez

**COMPARAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE ÍNDICES  
DINÂMICOS E ESTÁTICOS DE PRÉ-CARGA PARA PREDIÇÃO DA  
FLUIDO-RESPONSIVIDADE EM CÃES ANESTESIADOS COM  
ISOFLURANO, SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA**

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

Orientador: Prof. Associado Dr. Francisco José Teixeira Neto

Coorientador: Med. Vet. Dra. Natache Arouca Garofalo

Botucatu  
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCN. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Rodriguez, Nathalia Celeita.

Comparação da acurácia diagnóstica de índices dinâmicos e estáticos de pré-carga para predição da fluido-responsividade em cães anestesiados com isoflurano, sob ventilação mecânica / Nathalia Celeita Rodriguez. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Francisco José Teixeira Neto

Coorientador: Natache Arouca Garofalo

Capes: 50501011

1. Cães. 2. Fluidoterapia. 3. Isoflurano. 4. Respiração artificial. 5. Anestesiologia. 6. Característica de Operação do Receptor.

Palavras-chave: Análise da curva ROC; Expansão volêmica; Fluidoterapia guiada por metas; Índices de pré-carga.

NATHALIA CELEITA RODRÍGUEZ

**COMPARAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE ÍNDICES DINÂMICOS E ESTÁTICOS DE PRÉ-CARGA PARA PREDIÇÃO DA FLUIDO-RESPONSIVIDADE EM CÃES ANESTESIADOS COM ISOFLURANO, SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA**

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

Orientador: Prof. Associado Dr. Francisco José Teixeira Neto  
Coorientador: Med. Vet. Dra. Natache Arouca Garofalo

Comissão examinadora:

---

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

---

**Prof. Associado. Dr.: Leandro Gobbo Braz**  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

---

**Prof<sup>a</sup>. Assistente. Dra.: Maria Lucia Gomes Lourenço**  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

---

**MV. Ms. Dr.: André Escobar**  
“Ross University School of Veterinary Medicine”

---

**Prof<sup>a</sup>. Associado Ms: Carolina Riccó Pereira**  
“The Ohio State University”

Botucatu, 21 de fevereiro de 2020

## DEDICATORIA

*“A mis papás, Hugo y Martha,  
a mis hermanas, Tatian y Catalina ....  
**Gracias por siempre apoyarme y por todo el amor.  
En la distancia, están siempre en mi corazón”.***

## **Agradecimentos especiais**

Ao professor **Francisco Teixeira Neto**, por ser exemplo de dedicação, profissionalismo e honestidade!. Obrigada pelos constantes ensinamentos e por acompanhar cada etapa de aprendizado neste maravilhoso lugar. Eu agradeço muito a você, pela oportunidade de ser sua orientada.

A Natache Garofalo, pela ajuda e disposição na correção do documento da tese e participação no projeto.

A banca avaliadora de qualificação e defesa, pela disponibilidade de tempo e por contribuírem no meu aprendizado com as opiniões e ensinamentos.

A Universidade Estadual Paulista,  
Campus de Botucatu, pela oportunidade de fazer a pós-graduação no Brasil, sem dúvida uma das etapas de maior crescimento da minha vida pessoal e profissional.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de doutorado fornecida.

A Fundação de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado de São Paulo, FAPESP (número de processo: 2014/25115-8), pelo financiamento para execução do projeto.

## Agradecimentos

Ao **Brayan López Castañeda**. Meu grande amor! Porque você é minha família e minha mais doce companhia todo dia, obrigada por estar sempre do meu lado. Ao **Little, Caramelo** e o **Ramón**, meus cães, sempre amorosos, que tornam meus dias mais alegres.

A minha família na Colômbia. Obrigada pelo carinho e apoio... mesmo longe de casa.

Ao equipe de trabalho, pela disposição e alegria nos dias de projeto. A "**Manita**" **Tábata Dalmagro, Sofia Cerejo** e **Camila Nan**. Obrigada pela companhia, pela ajuda na tese e por serem minhas amigas.

Aos meus amigos de longa data, minhas amigas de mestrado, de faculdade, da escola e da vida .... Obrigada por permanecerem por perto.

Aos colegas pós-graduandos. Obrigada pela amizade e pelo companheirismo.

A Tatiane e Márcia, pela gentileza e estar sempre dispostas a ajudar.

## EPÍGRAFE

*“Nós não sabemos o suficiente,  
e nem nunca iremos saber, e isso é maravilhoso!  
É o que não sabemos que nos permite  
querer saber mais”.*

**Marcelo Gleiser**



## RESUMO

CELEITA-RODRÍGUEZ, N. **Comparação da acurácia diagnóstica de índices dinâmicos e estáticos de pré-carga para predição da fluido-responsividade em cães anestesiados com isoflurano, sob ventilação mecânica.** Botucatu, 2020. 98 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

**Objetivo:** Comparar a acurácia diagnóstica da variação da pressão de pulso (VPP), variação do volume sistólico mensurada através do análise de contorno de pulso (VVS<sub>ACP</sub>), índice de variabilidade pletismográfica (IVP), pressão venosa central (PVC) e índice do volume diastólico final global mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar (GEDVI<sub>TDTP</sub>) para predizer a fluido-responsividade em cães. **Animais:** Quarenta cadelas saudáveis (13,8–26,8 kg) submetidas a ovarioparingo-histerectomia. **Métodos:** A anestesia foi mantida com isoflurano sob ventilação mecânica com volume controlado (volume corrente 12 mL/kg, pausa inspiratória 40%, relação inspiração/expiração: 1:1,5). O débito cardíaco e o volume sistólico foram obtidos pela técnica de termodiluição transpulmonar através de um cateter inserido na artéria femoral. A fluido-responsividade (FR) foi avaliada por uma prova de carga (solução de Ringer com lactato, 20 mL/kg durante 15 minutos), administrada uma vez (n = 21) ou duas vezes (n = 18) antes da cirurgia. Respondedores a volume foram definidos como indivíduos onde o VS mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar, elevou-se acima de 15% após a última prova de carga. **Resultados:** Dos 39 animais incluídos no estudo, 21 cães foram classificados como respondedores e 18 não respondedores ao último desafio volêmico. As áreas sob as curvas de características de operação do receptor (AUROC) foram de 0,976, 0,906, 0,868 e 0,821 para VPP, IVP, PVC e VVS<sub>ACP</sub>, respectivamente ( $p < 0,0001$  versus AUROC = 0,5). O GEDVI<sub>TDTP</sub> não apresentou valor preditivo (AUROC = 0,660,  $p = 0,078$ ). Os melhores valores de corte para discriminar indivíduos respondedores e não respondedores e respectivas zonas de incerteza diagnóstica (“gray zone”) foram: VPP >16% (15–16%), IVP >11% (10–13%), VVS<sub>ACP</sub> >10% (9–18%) e PVC ≤1 mmHg (0–3mmHg). A percentagem de animais dentro das zonas inconclusivas foi de 13% (VPP), 28% (IVP), 51% (VVS<sub>ACP</sub>) e 67% (PVC). **Conclusões e relevância clínica:** A VPP apresentou a melhor acurácia diagnóstica para predição da fluido-responsividade (resultados conclusivos em quase 90% da população) quando comparado com os demais índices de pré-carga em cães saudáveis. Caso a pressão arterial direta não esteja disponível, o IVP pode ser empregado para predizer FR com acurácia diagnóstica razoável (resultados conclusivos em aproximadamente 70% da população). Os valores de VPP e IVP acima do limite superior da “gray zone” (>16% e >13%, respectivamente) permitem uma predição confiável à expansão de volume em cães.

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

## ABSTRACT

CELEITA-RODRÍGUEZ, N. **Comparison of the diagnostic accuracy of dynamics and static preload indexes to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated, isoflurane anesthetized dogs.** Botucatu, 2020. 98 p. Thesis (PhD) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

**Objective:** To compare the diagnostic accuracy of pulse pressure variation (PPV), stroke volume variation from pulse contour analysis (SVV<sub>PCA</sub>), plethysmographic variability index (PVI), central venous pressure (CVP) and global end-diastolic volume index measured by transpulmonary thermodilution (GEDVI<sub>TPTD</sub>) to predict fluid responsiveness (FR) in dogs. **Animals:** A group of 40 bitches (13.8–26.8 kg) undergoing ovariohysterectomy. **Methods:** Anesthesia was maintained with isoflurane under volume-controlled ventilation (tidal volume 12 mL/kg; inspiratory pause during 40% of inspiratory time; inspiration: expiration ratio 1:1.5). Transpulmonary thermodilution cardiac output was recorded through a femoral artery catheter. FR was evaluated by a fluid challenge (lactated Ringer's, 20 mL/kg over 15 minutes) administered once (n = 21) or twice (n = 18) before surgery. Individuals were responders if stroke volume index measured by transpulmonary thermodilution increased >15% after the last fluid challenge. **Results:** Of the 39 animals studied, 21 were responders and 18 were nonresponders. Area under the receiver operating characteristics curve (AUROC) was 0.976, 0.906, 0.868 and 0.821 for PPV, PVI, CVP and SVV<sub>PCA</sub>, respectively (p < 0.0001 from AUROC = 0.5). GEDVI<sub>TPTD</sub> failed to predict FR (AUROC: 0.660, p = 0.078). Best cut-off thresholds discriminating responders and nonresponders, with respective zones of diagnostic uncertainty (gray zones) were: PPV >16% (15–16%), PVI >11% (10–13%), SVV<sub>PCA</sub> >10% (9–18%) and CVP 1 mmHg (0–3 mmHg). Percentage of animals within gray zone limits was 13% (PPV), 28% (PVI), 51% (SVV<sub>PCA</sub>) and 67% (CVP). **Conclusions and clinical relevance:** PPV has better diagnostic accuracy to predict FR (conclusive results in nearly 90% of population) than other preload indexes in healthy dogs. When invasive blood pressure is unavailable, PVI will predict FR with reasonable accuracy (conclusive results in approximately 70% of the population). PPV and PVI values above gray zone limits (>16% and >13%, respectively) can reliably predict responders to volume expansion in dogs.

**Keywords** goal-directed fluid therapy, preload indexes, ROC curve analysis, volume expansion.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1:** Representação gráfica da curva de Frank-Starling em um coração saudável e em um coração insuficiente. O mesmo aumento do volume sistólico induzido pela expansão volêmica pode resultar em aumento significativo da pré-carga (pré-carga dependência) ou em aumento não significativo (pré-carga independência). Adaptado de Myatra, Monnet, Teboul, 2017).....20

**Figura 2:** Oscilação da onda de pressão arterial direta causada pela ventilação mecânica. Para o cálculo da variação da pressão de pulso (VPP) o algoritmo identifica a pressão de pulso máxima ( $PP_{máx}$ ) e mínima ( $PP_{mín}$ ). Notar que as ondas de  $PP_{mín}$  coincidem com as de  $VS_{mín}$  e (o mesmo ocorre com a  $PP_{máx}$  e  $VS_{máx}$ ). Para o cálculo da variação do volume sistólico derivado da análise de contorno de pulso ( $VVS_{ACP}$ ), o algoritmo identifica as áreas hachuradas que definem a porção sistólica da onda de pressão arterial correspondentes ao volume sistólico máximo ( $VS_{máx}$ ) e mínimo ( $VS_{mín}$ ). Adaptado de Hofer & Cannesson, 2011.....24

**Figura 3:** Representação da tela de um radar de receptor de sinal. Os sinais I, II e III (cor vermelha) correspondem a aeronaves, e o restante (linhas contínuas na cor preta) correspondem a ruído (nuvens ou bando de aves). As linhas A e B, correspondem ao limiar a partir do qual o sinal será considerado uma aeronave ou um ruído. Ao escolher o limiar A (linha tracejada verde), o receptor notificará a presença de três aeronaves (verdadeiros positivos), mas alertará sobre vários sinais falsos (falsos positivos). Por outro lado, ao escolher o valor limite B (linha tracejada marrom), notificará a presença de apenas uma das três aeronaves, ou seja, apenas um verdadeiro positivo e dois falsos negativos. Adaptado de Burgueño et al., 1995.....34

**Figura 4:** Esquema representativo da curva ROC de um teste empírico. VN, verdadeiros negativos; VP, verdadeiros positivos; FN, falsos negativos; FP, falsos positivos.....36

**Figura 5:** Esquema da relação entre sensibilidade e especificidade na curva ROC.....37

**Figura 6:** Curva ROC comparando duas variáveis.....38

**Figura 7:** Determinação do valor de corte ideal (curva empírica). (A). Valor de corte escolhido minimizando a distância matemática para obter o valor de corte ideal (sensibilidade=especificidade=1), que corresponde a uma variável empírica com sensibilidade próximo de 0,82 e especificidade próximo de 0,90. Porém, o melhor valor de corte, dever ser escolhido como aquele que maximiza a distância com a linha de referência, como por exemplo (B), por meio da determinação do índice de Youden (sensibilidade+especificidade-1). Adaptado de Ray et al., 2010).....40

**Figura 8:** Influência do valor de corte na sensibilidade e especificidade.....41

**Figura 9:** Representação gráfica simultânea das curvas de sensibilidade e especificidade (TG-ROC) mostrando as variações de sensibilidade e especificidade segundo pontos de cortes empíricos para a variável do teste, representadas no eixo X em uma escala logarítmica. O valor de corte onde as curvas interseccionam-se tem sensibilidade e especificidade estimadas em 90,0% (linha vermelha), e é associada ao valor que otimiza tanto a sensibilidade como a especificidade. Adaptado de Greiner, Sohr, Göbel, 1995.....43

**Figura 10:** Curva ROC e zona de incerteza diagnóstica. A curva ROC mostra o valor preditivo de um teste empírico. Dois pontos de corte foram escolhidos: (A) valores do biomarcador para verdadeiros positivos e (B) valores do biomarcador representando verdadeiros negativos. O quadro indica a zona de incerteza diagnóstica. Adaptado de Ray et al., 2010).....44

**Figura 11:** Representação gráfica simultânea das curvas de sensibilidade e especificidade (TG-ROC) e zona de incerteza diagnóstica. As linhas na verticais azuis 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*”.....45

**Figura 12:** Posicionamento do sensor de oximetria de pulso na língua de um cão. Os valores derivados da oximetria de pulso observados neste animal são mostrados em detalhe. Observações preliminares demonstraram que valores de IP (“PI”) foram substancialmente melhorados (>2%) quando o sensor de oximetria de pulso foi posicionado sobre o terço distal da língua dobrada de cães de porte médio ( $\geq 14\text{kg}$ ).....52

**Figura 13:** Fluxograma de classificação dos animais em responderes ou não a fluidoterapia. Após a primeira prova de carga (Ringer com lactato, 20 mL/kg durante 15 minutos) os 39 animais incluídos no estudo foram inicialmente respondedores ao desafio volêmico. Em 18 animais, uma segunda prova de carga foi administrada para que o estado de não responsividade a expansão volêmica fosse obtido. Os grupos de respondedores e não respondedores foram classificados de acordo com a resposta ao último desafio volêmico..56

**Figura 14:** Quemose(A) e edema (B) moderado dos lábios e língua observados ao final da anestesia em um cão que recebeu duas provas de carga com solução de Ringer com lactato (total de 40mL/kg).....57

**Figura 15:** Índice de volume sistólico, índices dinâmicos e estáticos de pré-carga registrados antes e após a última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20 mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados que foram respondedores ( $n = 21$ ) e não respondedores ( $n = 18$ ) à expansão volêmica.....61

**Figura 16:** Relação entre os índices dinâmicos (VPP, IVP,  $VVS_{ACP}$ ) e estáticos (PVC e  $GEDVI_{TDTP}$ ) de pré-carga registrados antes da prova de carga e as alterações percentuais no  $IVS_{TDTP}$  induzidas pela expansão volêmica em cães respondedores e não respondedores à expansão de volume ( $n=39$ , dados agrupados para ambos os grupos). A pressão arterial média (PAM) foi incluída para comparação. Os valores de coeficiente de determinação ( $r^2$ ), equação da reta de regressão e valor de p para a inclinação da reta são reportados.....62

**Figura 17:** Áreas sob as curvas de características de operação do receptor (AUROC) dos índices dinâmicos e estáticos de pré-carga para prever a fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica ( $n=39$ ). A pressão arterial média (PAM) foi incluída para comparação.....63

**Figura 18:** Sensibilidade (taxa de positivos verdadeiros) e especificidade (taxa de negativos verdadeiros) de acordo com o valor de corte dos índices dinâmicos e estáticos de pré-carga, bem como de pressão arterial média (PAM), utilizados para prever a fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica ( $n=39$ ).....65

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Limitações do uso da VPP e demais índices dinâmicos de pré-carga para a predição da fluído-responsividade.....23
- Tabela 2:** Tabela de contingência 2 x 2. Matriz de diagnóstico e derivação dos principais parâmetros de diagnóstico.....35
- Tabela 3:** Habilidade/valor diagnóstico de um biomarcador em função da área sob a curva ROC (AUROC).....40
- Tabela 4:** Variáveis (média ± desvio padrão) registradas antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em respondedores (n = 21) e não respondedores (n = 18) à expansão volêmica.....58
- Tabela 5:** Variáveis hemodinâmicas, hematócrito e proteína plasmática total (média ± desvio padrão) registrados antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20 mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em respondedores (n = 21) e não respondedores (n = 18) à expansão volêmica.....59
- Tabela 6:** Comparação dos índices dinâmicos e estáticos de pré-carga para predição da fluído-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica (n = 39) de acordo com o melhor valor de corte do índice de *Youden* e o intervalo da zona de incerteza diagnóstica (“*gray zone*”). A pressão arterial média (PAM) foi adicionada para comparação.....64

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

|                       |   |
|-----------------------|---|
| ASC                   | área de superfície corpórea   |
| AUROC                 | área sob a curva de características de operação do receptor                               |
| CA                    | corrente alternada  |
| CC                    | corrente constante  |
| CE                    | coeficiente de erro   |
| CEUA                  | Comissão de Ética no Uso de Animais   |
| $C_{stat}$            | complacência estática   |
| CV                    | coeficiente de variação   |
| DC                    | débito cardíaco   |
| ETCO <sub>2</sub>     | pressão parcial expirada de dióxido de carbono  |
| ET <sub>ISO</sub>     | concentração expirada de isoflurano   |
| EVLW                  | água extravascular pulmonar   |
| EVLWI <sub>TDTP</sub> | índice de água extravascular pulmonar mensurado através da termodiluição transpulmonar    |
| FC                    | frequência cardíaca   |
| FR                    | fluido-responsividade   |
| $f_R$                 | frequência respiratória   |
| GEDV                  | volume diastólico final global  |
| GEDVI <sub>TPTP</sub> | índice de volume diastólico final global mensurado através da termodiluição transpulmonar |
| IC <sub>95%</sub>     | intervalo de confiança de 95%   |
| IC                    | índice cardíaco   |
| IC <sub>TDTP</sub>    | índice cardíaco mensurado através da termodiluição transpulmonar                          |
| IM                    | intramuscular   |
| IP                    | índice de perfusão  |
| IRVS                  | índice de resistência vascular sistêmica  |
| ITBV                  | volume sanguíneo intra-torácico   |
| ITTV                  | volume termal intratorácico total   |
| IVP                   | índice de variabilidade pletismográfica   |
| IVS <sub>TDTP</sub>   | índice de volume sistólico mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar          |
| LSC                   | mudança mínima significativa  |

|                    |  |
|--------------------|--|
| MTT                | tempo médio de trânsito do sinal térmico   |
| TDE                | tempo de declínio exponencial  |
| PAM                | pressão arterial média   |
| PaCO <sub>2</sub>  | pressão parcial arterial de dióxido de carbono   |
| P <sub>plat</sub>  | pressão de platô   |
| PP <sub>máx</sub>  | pressão de pulso máxima  |
| PP <sub>mín</sub>  | pressão de pulso mínima  |
| PPT                | proteína plasmática total  |
| PVC                | pressão venosa central   |
| ROC                | características de operação do receptor  |
| SpO <sub>2</sub>   | saturação de oxigênio na hemoglobina mensurada através de oximetria de pulso           |
| SRL                | Solução de Ringer com lactato  |
| TDTP               | termodiluição transpulmonar  |
| TG-ROC             | curvas de sensibilidade e especificidade “two-graph receiver operating characteristic” |
| VPP                | variação da pressão de pulso   |
| VTI                | integral de velocidade do fluxo aórtico  |
| VS                 | volume sistólico   |
| V <sub>T</sub>     | volume corrente  |
| VVS <sub>ACP</sub> | variação do volume sistólico obtido através da análise de contorno de pulso            |

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1.INTRODUÇÃO</b> .....   | 17 |
| <b>2.REVISÃO DE LITERATURA</b> .....  | 19 |
| <b>2.1.FLUIDO-RESPONSIVIDADE</b> .....  | 19 |
| Definição de fluido-responsividade .....  | 19 |
| Avaliação da fluido-responsividade .....  | 19 |
| Como prever a fluido-responsividade? .....  | 20 |
| Índices dinâmicos de pré-carga.....   | 21 |
| Índices estáticos de pré-carga.....   | 25 |
| Sobrecarga de fluido .....  | 29 |
| <b>2.2.PRECISÃO E REPRODUTIBILIDADE DAS MENSURAÇÕES DO DÉBITO<br/>CARDÍACO ATRAVÉS DA TÉCNICA DE TERMODILUIÇÃO TRANSPULMONAR</b><br>..... | 31 |
| <b>2.3.ANÁLISE DA CURVA DE CARACTERÍSTICAS DE OPERAÇÃO DO<br/>RECEPTOR (ROC)</b> .....  | 33 |
| Definição .....   | 33 |
| Aspectos históricos relacionados à curva ROC .....  | 33 |
| Gráfico da curva ROC .....  | 34 |
| Conceitos básicos .....   | 36 |
| Índice de Youden .....  | 39 |
| Área sob a curva ROC (AUROC) .....  | 39 |
| Determinação do valor de corte .....  | 40 |
| Curvas de sensibilidade e especificidade “two-graph receiver operating<br>characteristics curve” (TG-ROC) .....                           | 42 |
| Zona de incerteza diagnóstica – “ <i>Gray Zone</i> ” .....  | 44 |
| <b>3.JUSTIFICATIVA, HIPÓTESE E OBJETIVO</b> .....   | 46 |
| <b>4.MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....  | 48 |
| <b>5.RESULTADOS</b> .....   | 55 |
| <b>6.DISSCUSSÃO</b> .....   | 66 |
| <b>7.CONCLUSÃO</b> .....  | 73 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 74 |
| APÊNDICES.....  | 82 |



## 1.INTRODUÇÃO

Em pacientes gravemente doentes há uma preocupação em manter a estabilidade hemodinâmica. Portanto, na ausência de um consenso em relação ao tipo e quantidade de fluido administrados, a utilização de metas é preconizada como estratégia durante o período perioperatório para otimizar os parâmetros hemodinâmicos, bem como guiar a fluidoterapia. Sabe-se que a expansão de volume guiada por metas está relacionada à redução da morbidade e mortalidade quando comparada a uma estratégia liberal, e está associada também a redução do tempo de internação, aceleração da recuperação da função intestinal e redução do risco de pneumonia em humanos (Corcoran et al., 2012).

A fluidoterapia guiada por metas a fim de otimizar o volume sistólico (VS) e/ou o débito cardíaco (DC) é baseada na relação curvilínea entre o VS e a pré-carga cardíaca. O paciente é considerado responsivo à expansão volêmica quando o mesmo encontra-se posicionado na zona de pré-carga dependência da curva de Frank-Starling (Michard & Teboul, 2002; Michard, 2005; Michard, Lopes, Auler, 2007). De acordo com o conceito de fluido-responsividade (FR), baseado no mecanismo de Frank-Starling, a expansão de volume torna-se benéfica somente quando resulta em aumento substancial do VS (zona de pré-carga dependência). Aumentos adicionais na pré-carga associados à administração de fluidos quando o paciente encontra-se na porção achatada da curva de Frank-Starling, elevam apenas o risco de complicações, como hipervolemia e/ou edema tecidual. A aplicação deste conceito na prática clínica durante a reposição volêmica em humanos em estado grave está associada da redução da mortalidade, redução do tempo de internação em unidade de terapia intensiva e redução do tempo sob ventilação mecânica (Bednarczyk et al., 2017).

A mensuração de índices de pré-carga estáticos e/ou dinâmicos vem sendo utilizada para guiar a fluidoterapia, bem como para avaliar os seus efeitos no tratamento de pacientes gravemente enfermos. Os índices estáticos de pré-carga incluem parâmetros que refletem pressão de enchimento das câmaras cardíacas, como a pressão venosa central (PVC) ou volume cardíaco, como o índice de volume diastólico final global mensurado através da termodiluição transpulmonar ( $GEDVI_{TDTP}$ ) (Michard et al., 2003). No entanto, a PVC e o  $GEDVI_{TDTP}$  não são mais recomendados para guiar a administração de fluidos em humanos, devido a

habilidade pobre de predizer indivíduos respondedores à expansão de volume, (ou seja, posicionados na porção ascendente da curva de Frank-Starling) (Marik et al., 2009; Marik & Cavallazzi, 2013).

Os índices dinâmicos de pré-carga incluem variáveis que refletem alterações cíclicas na relação entre pré-carga e VS em consequência das interações entre coração e pulmões durante a ventilação mecânica, como, por exemplo, a variação da pressão de pulso (VPP), a variação do volume sistólico, obtido através de análise de contorno de pulso arterial ( $VVS_{ACP}$ ) e o índice de variabilidade pletismográfica (IVP) (Michard 2005; Cannesson et al., 2008; Marik et al., 2009). Em contraste com os índices estáticos de pré-carga (PVC e  $GEDVI_{TDTP}$ ), estudos de metanálise demonstraram que os índices dinâmicos de pré-carga possuem habilidade boa/excelente para discriminar indivíduos respondedores dos não respondedores à expansão de volume (Marik et al., 2009; Chu et al., 2016).

A habilidade de uma variável em predizer a FR, (definida como aumento  $\geq 15\%$  após o desafio volêmico,) é avaliada por meio da análise da curva de características de operação do receptor (ROC). Uma área sob a curva ROC (AUROC) mais próxima de 1, representa uma melhor habilidade para identificar indivíduos respondedores ou não à expansão volêmica (Ray et al., 2010). Estudos recentes em medicina veterinária demonstraram que valores de VPP  $\geq 15\%$  possuem habilidade em predizer de forma confiável a FR em cães submetidos a cirurgia ortopédica (AUROC = 0,89) (Fantoni et al., 2017). No entanto, o valor de corte obtido apenas no valor de máxima sensibilidade/especificidade do teste poderia apresentar uma aplicação clínica limitada, pois existe a zona de incerteza diagnóstica (“gray zone”) ao redor de valor de corte associada a maior probabilidade de resultados falso positivos e/ou falso negativos (Cannesson et al., 2011). Para os índices dinâmicos de pré-carga, valores acima do limite superior da “gray zone” podem identificar de maneira mais confiável indivíduos respondedores à expansão volêmica, evitando a administração excessiva de fluidos (Cannesson et al., 2011).

Portanto, o presente estudo teve como objetivo comparar a acurácia diagnóstica entre índices dinâmicos de pré-carga (VPP,  $VVS_{ACP}$  e IVP) e índices estáticos de pré-carga (PVC e  $GEDVI_{TDTP}$ ) em predizer a FR em cães submetidos à cirurgia eletiva sob anestesia com isoflurano com ventilação mecânica, bem como estabelecer o valor de corte e zona de incerteza diagnóstica para diferenciar indivíduos respondedores e não respondedores à expansão de volume.

## **2.REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1.FLUIDO-RESPONSIVIDADE**

#### **Definição de fluido-responsividade**

A administração de fluidos é geralmente o primeiro passo na estabilização do paciente com insuficiência circulatória aguda (Michard et al., 2000). A FR é definida como a capacidade do ventrículo esquerdo de aumentar o VS em resposta à expansão volêmica (Michard et al., 2000). Embora a hipovolemia afete a oxigenação tecidual, a sobrecarga volêmica também está associada a complicações, como aumento do tempo de internação e mortalidade. Considerando que a metade dos pacientes com insuficiência circulatória aguda responde positivamente à um desafio volêmico/prova de carga (definido como volume relativamente pequeno de fluido administrado em curto espaço de tempo), é essencial identificar previamente e de forma precisa os indivíduos respondedores à expansão de volume, antes do início da administração de fluidos, visando minimizar efeitos adversos (Michard, Teboul, 2002; Myatra et al., 2016).

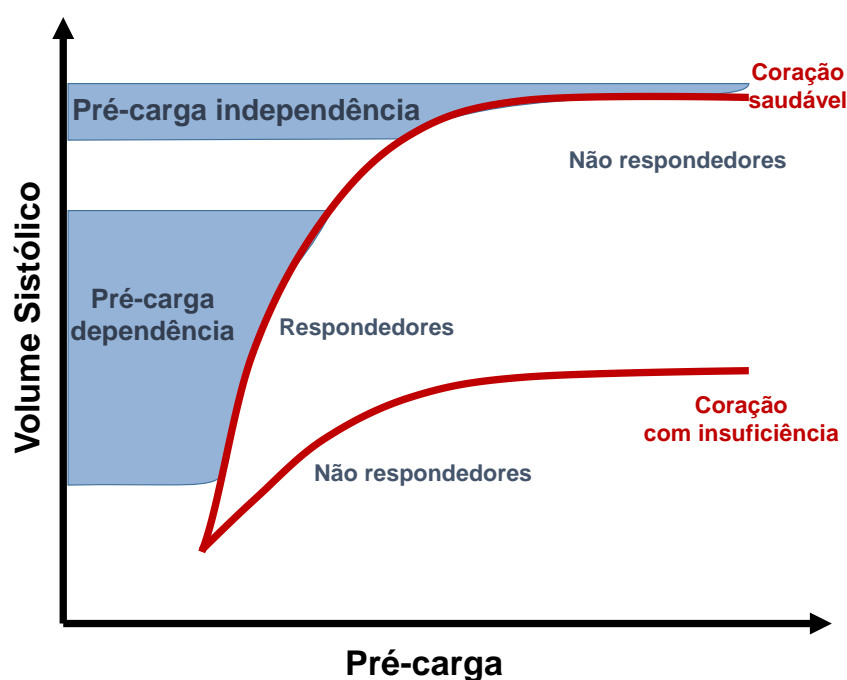
#### **Avaliação da fluido-responsividade**

Avaliar a capacidade da resposta a fluidoterapia tem sido um desafio na prática clínica, considerando-se que o VS depende da integração entre pré-carga, pós-carga e contratilidade cardíaca, os quais são parâmetros de difícil avaliação clínica. Tendo em vista a resposta variável à expansão volêmica em pacientes hemodinamicamente instáveis, esta área de pesquisa ativa e em constante evolução pretende promover novas tecnologias de monitoração hemodinâmica menos invasivas, objetivando é aumentar a precisão e reduzir as limitações dos testes aplicados atualmente (Monnet & Teboul, 2018).

A pré-carga cardíaca representa o grau de distensão das fibras do miocárdio no final da diástole, e torna-se essencial na avaliação da responsividade volêmica. A necessidade de fluidos no paciente hemodinamicamente instável está diretamente relacionada à pré-carga cardíaca e a fluidoterapia objetiva maximizar o VS e/ou DC após a prova de carga. Em pacientes respondedores a fluidoterapia o coração opera

na porção ascendente da curva de Frank-Starling. Portanto, nestes indivíduos, o aumento da pré-carga ventricular induzido pelo desafio volêmico, resultará em aumento do VS. Por outro lado, em indivíduos não respondedores a expansão de volume, o coração opera na porção achatada da curva de Frank-Starling (zona de pré-carga independência). Tendo em vista que a fluidoterapia não será capaz de induzir aumento significativo do VS nestes pacientes, a expansão de volume é contraindicada (Cannesson et al., 2010; Marik et al., 2009).

Em um coração saudável, ambos os ventrículos geralmente operam na porção ascendente da curva de Frank-Starling e o indivíduo neste caso seria respondedor à expansão volêmica (Figura 1). No entanto, um coração insuficiente geralmente opera na porção achatada da curva de Frank-Starling, exceto quando os valores da pré-carga se encontram significativamente baixos e, portanto, o mesmo aumento na pré-carga cardíaca induzido pela expansão volêmica poderia não resultar em aumento significativo do VS (Myatra, Monnet, Teboul, 2017).



**Figura 1.** Representação gráfica da curva de Frank-Starling em um coração saudável e em um coração insuficiente. O mesmo aumento da pré-carga induzido pela expansão volêmica pode resultar em aumento significativo do volume sistólico (pré-carga dependência) ou em aumento não significativo (pré-carga independência). Adaptado de Myatra, Monnet, Teboul, 2017).

### Como prever a fluido-responsividade?

## Índices dinâmicos de pré-carga

Tendo em vista que uma percentagem significativa de pacientes gravemente enfermos não responde a fluidoterapia com um aumento do DC/VS, é essencial o desenvolvimento de instrumentos que permitam prever a resposta a expansão volêmica. Em contraste com os índices estáticos de pré-carga, os índices denominados “dinâmicos” refletem as oscilações de pré-carga/VS atribuídas à interação coração/pulmões a cada ciclo ventilatório (inspiração/expiração) da ventilação mecânica. Esta interação entre coração e pulmões durante a ventilação mecânica permite identificar posicionamento relativo do indivíduo na curva de Frank-Starling, predizendo se o mesmo será respondedor ou não respondedor ao desafio volêmico (Marik, Monnet, Teboul, 2011). Os índices dinâmicos de pré-carga vem sendo empregados na predição da FR em pacientes em estado grave, pois possuem a habilidade de prever de forma mais acurada a resposta individual após uma prova de carga (De Backer et al., 2005).

### Variação da pressão de pulso (VPP)

A VPP obtida a partir do traçado de pressão arterial invasiva é o índice dinâmico de pré-carga mais utilizado para prever a FR (Michard, 2005; Teboul, Monnet, 2013). Tendo em vista que a magnitude da pressão de pulso arterial (diferença entre a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica anterior) é atribuída à magnitude do VS, a variação percentual da pressão de pulso (VPP) reflete as alterações percentuais do VS induzidas pela ventilação mecânica. A VPP é calculada automaticamente por monitores multiparâmetro modernos, a partir da divisão entre a diferença e a média dos valores máximo e mínimo de pressão de pulso arterial durante um ciclo respiratório (Figura 2), de acordo com a fórmula:  $VPP = (PP_{m\acute{a}x} - PP_{m\grave{i}}) / PP_{media}$  (Myatra, Monnet, Teboul, 2017).

Valores de VPP acima de um determinado valor de corte, sugerem que o coração de um indivíduo está operando na porção ascendente da curva de Frank-Starling, sendo conseqüentemente respondedor à expansão volêmica. Valores de VPP acima de 12–13% em humanos (Marik et al., 2009) e acima de 15–16% em cães (Fantoni et al., 2017) demonstraram ser capazes de prever uma elevação do

VS/DC em pelo menos 15% após uma prova de carga e apresentaram maior valor preditivo em relação a outros índices de pré-carga.

### **Limitações do uso da VPP para prever fluido-responsividade**

Há algumas limitações relativas ao emprego dos índices dinâmicos de pré-carga na rotina clínica (Tabela 1). Os pacientes devem estar sob ventilação mecânica com volume corrente ( $V_T$ ) constante, para evitar, assim, que alterações no VS não relacionadas à interação coração/pulmões sejam refletidas no traçado de pressão arterial (Cannesson et al., 2011; Michard 2005). Além disso, o emprego de  $V_T$  relativamente baixo durante a ventilação mecânica pode ocasionar uma redução artificial do VPP por não produzir mudanças significativas da pressão intratorácica, o que poderia prever estado de não responsividade em indivíduos que, na verdade, seriam respondedores à expansão volêmica (resultado falso negativo) (De Backer et al., 2005; Myatra et al., 2017). Em contraste, o uso de  $V_T$  excessivo pode resultar em resultado falso positivo por induzir elevação artificial nos valores da VPP em pacientes não respondedores.

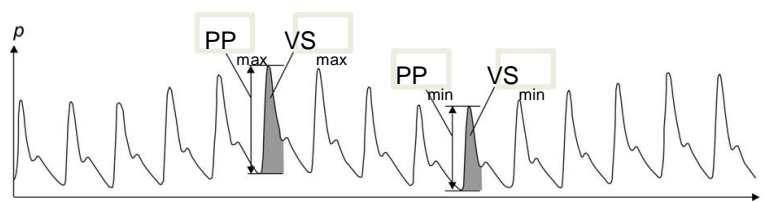
**Tabela 1.** Limitações do uso da VPP e demais índices dinâmicos de pré-carga para a predição da fluido-responsividade.

| Limitações   | Mecanismos de falha   | Tipo de erro                  |
|--|---|-------------------------------|
| Atividade respiratória espontânea  | Variações na pressão intratorácica causam oscilações no VS não relacionadas com a pré-carga dependência.  | Falso positivo/falso negativo |
| Arritmias cardíacas  | Variações do VS relacionadas à irregularidade no tempo de diástole ao invés da interação coração/pulmão.  | Falso positivo                |
| Ventilação mecânica com volume corrente baixo (<8mL/kg)                        | As pequenas variações na pressão intratorácica devido à volume corrente baixo resultam em pequenas oscilações do VS durante a ventilação mecânica.                                    | Falso negativo                |
| Complacência pulmonar baixa  | A transmissão das alterações da pressão alveolar para as estruturas intratorácicas é atenuada, reduzindo as oscilações do VS durante a ventilação mecânica.                           | Falso negativo                |
| Aumento da pressão intra-abdominal / pneumoperitônio                           | Oscilações do VS induzidas pela ventilação mecânica são magnificadas pelo aumento da pressão intra-abdominal.   | Falso positivo                |
| Relação FC/ $f_R$ baixa (bradicardia grave ou frequência respiratória elevada) | Se a $f_R$ estiver muito elevada, o número de ciclos cardíacos por cada ciclo respiratório pode ser muito baixo para permitir a detecção da redução máxima do VS durante a expiração. | Falso negativo                |

FC, frequência cardíaca;  $f_R$ , frequência respiratória; VS, volume sistólico; VPP, variação da pressão de pulso. Adaptado de Myatra et al., 2017.

### Variação do volume sistólico (VVS)

A variação do volume sistólico derivada da análise do contorno de pulso ( $VVS_{ACP}$ ) é calculada automaticamente por alguns monitores através da estimativa em tempo real do VS, obtida através da análise da porção sistólica da onda de pressão arterial. A redução intermitente do VS ocasionada a cada ciclo respiratório durante a ventilação mecânica resulta em redução da área sob a porção sistólica da onda de pressão arterial (Figura 2). A  $VVS_{ACP}$  é, portanto uma forma de prever a FR (Myatra, Monnet, Teboul, 2017). Com base nas estimativas do VS a cada batimento cardíaco pela análise de contorno de pulso arterial, pode se estimar a  $VVS_{ACP}$  de acordo com a fórmula:  $VVS = (VS_{m\acute{a}x} - VS_{m\acute{i}n}) / VS_{m\acute{e}d}io$  (Renner et al., 2008).



**Figura 2.** Oscilação da onda de pressão arterial direta causada pela ventilação mecânica.

Para o cálculo da variação da pressão de pulso (VPP) o algoritmo identifica a pressão de pulso máxima ( $PP_{\max}$ ) e mínima ( $PP_{\min}$ ). Notar que as ondas de  $PP_{\min}$  coincidem com as de  $VS_{\min}$  e (o mesmo ocorre com a  $PP_{\max}$  e  $VS_{\max}$ ). Para o cálculo da variação do volume sistólico derivado da análise de contorno de pulso ( $VVS_{ACP}$ ), o algoritmo identifica as áreas hachuradas que definem a porção sistólica da onda de pressão arterial correspondentes ao volume sistólico máximo ( $VS_{\max}$ ) e mínimo ( $VS_{\min}$ ). Adaptado de Hofer & Cannesson, 2011.

Da mesma forma que a VPP, a  $VVS_{ACP}$  encontra-se significativamente elevada em indivíduos posicionados na região de pré-carga dependência da curva de Frank-Starling. Valores de  $VVS_{ACP}$  acima de 12% em humanos e de 10% em cães são capazes de discriminar pacientes nos quais aumentos substanciais no DC/VS irão ocorrer em resposta à uma carga volêmica (Marik et al., 2009). Muito embora a técnica de análise de contorno de pulso venha sendo questionada devido à sua imprecisão em estimar o DC em comparação as técnicas de termodiluição (Yamashita et al. 2008; Garofalo et al., 2016), a  $VVS_{ACP}$  pode apresentar sensibilidade e especificidade comparável à de outros índices dinâmicos de pré-carga, como a VPP (Michard, Teboul 2002; Marik et al., 2009).

### Índice de variabilidade pletismográfica (IVP)

O IVP é uma medida da mudança dinâmica do índice de perfusão (IP), obtido pela oximetria de pulso, em cada ciclo respiratório. O IP é calculado por meio da relação entre a quantidade de luz absorvida pelo leito vascular arterial pulsátil (CA: corrente alternada) e a quantidade de luz absorvida pela pele, tecidos e sangue não-pulsátil (CC: corrente constante), refletindo assim a amplitude da onda pletismográfica, conforme a fórmula:  $IP (\%) = CA/CC * 100$ .

O IVP é calculado por meio das variações máximas ( $IP_{\max}$ ) e mínimas ( $IP_{\min}$ ) no IP durante um ou dois ciclos respiratórios (Cannesson et al., 2008), segundo a fórmula:  $IVP (\%) = [(IP_{\max} - IP_{\min}) / IP_{\max}] * 100$ . Portanto, o IVP registra os valores máximos e mínimos da amplitude da onda de pletismografia durante um período determinado de tempo (Cannesson et al., 2008). Após o registro do IVP, o sistema calcula automaticamente um valor numérico das variações da amplitude da onda pletismográfica (Bendjelid, 2008).



Existem limitações do uso do IVP, principalmente em pacientes que apresentam redução na perfusão periférica associadas ao estresse cirúrgico, hipotermia, uso de vasopressores ou estado de choque, nos quais os valores de IVP podem estar alterados com redução da qualidade e/ou intensidade do sinal pletismográfico (Bendjelid, 2008). Também, a localização do sensor de oximetria pode influenciar a qualidade do sinal pletismográfico. Em crianças, a habilidade do IVP para prever a FR, variou quando o sensor de pletismografia foi posicionado na testa, orelha e dedo, muito embora todos os locais tenham sido considerados úteis para uso clínico (Desgrandes et al., 2011). Portanto, é preciso considerar os limiares que determinam a habilidade de responder a fluidoterapia, já que estes podem variar em função do posicionamento do sensor (testa >15%, orelha >16% e dedo >12%) (Desgranges et al., 2011).

## **Índices estáticos de pré-carga**

### **Pressão venosa central (PVC)**

Os índices de pré-carga denominados “estáticos” não possibilitam a determinação em tempo real do posicionamento relativo de um indivíduo na curva de Frank-Starling (Michard, 2005). A PVC é um índice estático de pré-carga altamente dependente de condições fisiológicas e patológicas (complacência ventricular, pressão extramural, sepse, isquemia, uso de fármacos vasoativos, e hipertrofia muscular) (Pinsky & Payen, 2005). Embora a PVC seja um parâmetro que estima a pressão de enchimento das câmaras cardíacas, um dos determinantes da pré-carga ventricular, a mesma apresenta utilidade como guia para administração de fluidos somente quando seus valores estão marcadamente reduzidos (ex: PVC < 0 mmHg) ou elevados (PVC > 12 mmHg) ou quando as alterações neste índice estão associadas à alterações em outras variáveis (ex: pressão arterial e frequência cardíaca) (Marik, Monnet, Teboul, 2011).

Apesar de valores baixos de PVC sugerirem quadros de hipovolemia, este índice deve ser empregado com cautela para guiar a reposição volêmica e sempre em associação com outros sinais de déficit volêmico, como taquicardia, hipotensão e redução do débito urinário (Marik, Monnet, Teboul, 2011), evitando assim administração excessiva de fluidos, visto que uma revisão sistemática demonstrou

uma relação pobre entre a PVC e o volume sanguíneo, assim como habilidade pobre de predizer a FR após desafio volêmico, concluindo que a PVC não deve ser utilizada como único parâmetro para guiar terapia de fluidos (Marik, Baram, Vahid, 2008).

### **Volume diastólico final global (GEDV)**

O índice de volume diastólico final global mensurado pela termodiluição transpulmonar ( $GEDV_{TDTP}$ ) representa a soma do volume sanguíneo das quatro câmaras cardíacas ao final da diástole cardíaca (Sakka, Reuter, Perel, 2012). Este índice é mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar, assim como o volume sanguíneo intra-torácico (ITBV), os quais em conjunto com outras variáveis hemodinâmicas fornecem informações importantes para terapias dirigidas a manter e otimizar a função cardíaca (Sakka, Reuter, Perel, 2012).

Para obtenção do  $GEDV_{TDTP}$ , é necessário calcular o tempo de trânsito médio (MTT) ao se medir o DC pela técnica de termodiluição transpulmonar. O MTT corresponde ao tempo entre a injeção da solução resfriada no cateter venoso central e o momento no qual a metade dessa solução passa pelo termistor do cateter de termodiluição transpulmonar posicionado em uma artéria central. A curva de termodiluição transpulmonar (TDTP) também fornece o valor do DC, que é usado para calcular o volume termal intratorácico total (ITTV), multiplicando-se o valor de DC pelo MTT. Além do MTT e do ITTV, a técnica de TDTP fornece valores do tempo de declínio exponencial (TDE) (proporcional ao volume de distribuição da maior câmara cardíaca, representada pela circulação pulmonar). Este último parâmetro multiplicado pelo DC origina o volume termal pulmonar (VPT), que representa o volume de sangue pulmonar (Litton & Morgan 2012). A diferença entre ITTV e VPT permite estimar o volume diastólico final das quatro câmaras cardíacas, ou seja, o  $GEDV_{TDTP}$ .

O  $GEDV_{TDTP}$  aumenta com incrementos do DC/VS após provas de carga (Michard et al., 2003). porém não aumenta quando o DC se eleva em resposta ao uso de inotrópicos positivos (dobutamina), o que sugere que o  $GEDV_{TDTP}$  seria capaz de identificar aumento no DC decorrente apenas do aumento da pré-carga (Michard et al., 2003).

### **Fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas**

A restauração do DC, pressão arterial sistêmica e perfusão renal após reposição volêmica é essencial no paciente grave. Porém, o grande desafio está relacionado ao reconhecimento do estado volêmico do paciente, seleção da solução adequada, tempo de administração e quantidade adequada de fluido para manutenção da perfusão tecidual (Claude-Del Granado, Mehta, 2016).

Fluidos intravenosos devem ser prescritos como qualquer outro medicamento a ser administrado ao paciente, devendo-se considerar as indicações, contra-indicações e o objetivo da reposição volêmica (Malbrain et al., 2018). O conhecimento das características dos diferentes fluidos é de extrema importância para sua administração, além do desenvolvimento de estratégias adequadas visando a melhor resposta para cada paciente individualmente. Com o objetivo de se otimizar a quantidade de fluidos administrados, deve-se monitorar o balanço hídrico. O balanço hídrico em um paciente corresponde à diferença entre a quantidade de fluido que entra no organismo, através da ingestão hídrica e/ou fluidoterapia intravenosa/subcutânea, e a quantidade de fluido que sai, através das perdas sensíveis/mensuráveis (urina, vômito, diarreia) e insensíveis/não mensuráveis (perdas respiratórias, evapotranspiração). No indivíduo saudável o balanço hídrico é neutro, ou seja, não há diferença entre a quantidade de água que entra e sai do organismo. Entretanto, durante a fase de ressuscitação volêmica em um paciente com insuficiência circulatória aguda, pode-se esperar que um balanço hídrico positivo (quantidade de fluido administrada maior que a quantidade de fluidos eliminada), mesmo com a fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas. Malbrain e colaboradores (2018) descrevem quatro fases dinâmicas em pacientes sépticos para guiar a administração de fluidos, sendo que em cada fase há metas no que se refere ao balanço hídrico: 1) ressuscitação, 2) otimização, 3) estabilização, 4) eliminação. Na fase de “ressuscitação” inicial (duração de minutos), recomenda-se administrar bolus de fluidos (provas de carga) guiados por metas hemodinâmicas. Nesta fase, o balanço hídrico é positivo. Logo na sequência aos minutos iniciais, entretanto, segue-se a fase de “otimização” que é mantida por algumas horas. Nesta fase, além dos bolus de fluidos guiados por metas hemodinâmicas, deve-se considerar índices de risco de administração de fluidos com o objetivo de manter de balanço hídrico neutro. Na terceira fase da fluidoterapia (“estabilização”), com duração de dias, objetiva-se converter progressivamente o balanço hídrico de neutro para negativo,

com o ajuste da fluidoterapia em quantidades necessárias apenas para repor as perdas continuadas e subsequente redução do volume de fluido administrado nas 24 horas. Finalmente, na quarta e última fase (“eliminação”), antes da alta do paciente, o volume da fluidoterapia intravenosa já se encontra menor que o volume das perdas continuadas (balanço hídrico negativo) (Malbrain et al., 2018). Caso a insuficiência circulatória seja refratária na fase de ressuscitação volêmica/estabilização (hipotensão não responsiva a fluidoterapia), enfatiza-se a importância da utilização da norepinefrina para estabilização circulatória. O emprego da norepinefrina neste contexto, além de proporcionar estabilização da pressão arterial, vem sendo associado à otimização do DC, melhora da microcirculação, e redução do risco de sobrecarga de fluidos (Hamzaoui, Scheeren, Teboul JL, 2017)

As evidências sugerem que o balanço hídrico perioperatório tem um impacto direto nos desfechos (Claude-Del Granado, Mehta, 2016) e, portanto, a administração de fluidos no período perioperatório tem sido estudada ao longo de décadas, porém, a estratégia ideal continua sendo motivo de debate em relação ao tipo de fluido (cristaloide *versus* coloide), tempo de administração, volume total administrado (restritivo *versus* liberal), índice de predição da FR e também, quais metas hemodinâmicas podem guiar a fluidoterapia (Corcoran et al., 2012).

A fluidoterapia guiada por metas é considerada quando a avaliação hemodinâmica é validada e as variáveis são mensuráveis de forma objetiva, como por exemplo, a mensuração do DC/VS ou a mensuração da VPP, em contraste com variáveis convencionais, como a pressão arterial, o débito urinário ou a PVC (Corcovan et al., 2012; Bednarczyk et al., 2017).

A administração de uma grande quantidade de fluido intravenoso no período perioperatório é uma prática clínica comum. Embora a administração de fluido seja capaz de expandir o volume intravascular e, melhorar a oxigenação tecidual, em contraste, o excesso de fluido também pode aumentar a incidência de complicações perioperatórias (Corcoran et al., 2012). Observa-se que tanto a hipovolemia quanto a hipervolemia estão associadas ao aumento da morbimortalidade perioperatória. Portanto, determinar o estado volêmico de cada paciente permite orientar uma terapia de fluidos apropriada (Doherty & Buggy, 2012).

Motivada pelas controvérsias anteriormente expostas, uma metanálise realizada a partir de estudos em humanos (Corcoran et al., 2012) concluiu que: i) a fluidoterapia guiada por metas reduziu complicações renais, pneumonia, tempo de

retorno ao peristaltismo intestinal normal, tempo de retorno para alimentação e tempo de internação quando comparada com a fluidoterapia não guiada por metas hemodinâmicas; ii) uma estratégia restritiva de fluidos reduziu a incidência de edema pulmonar e pneumonia, tempo de retorno ao peristaltismo intestinal normal e tempo de internação; iii) pacientes que não receberam fluidoterapia guiada por metas, ou fluidoterapia liberal, receberam maior volume de fluidos, comparativamente aos pacientes que receberam estratégia de fluidoterapia restritiva; iv) pacientes que receberam fluidoterapia guiada por metas apresentaram menor tempo de internação e de retorno da função gastrointestinal, além de menor incidência de pneumonia em comparação a fluidoterapia liberal; v) nenhuma estratégia de administração de fluidos foi associada a redução na mortalidade; vi) houve uma resposta heterogênea significativa, porém, o viés de publicação não era aparente.

Outra metanálise em humanos (Bednarczyk et al., 2017), concluiu que a fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas parece estar associada a redução da mortalidade, do tempo de internação e redução do tempo sob ventilação mecânica.

## **Sobrecarga de fluido**

### **Definição**

Não existe uma definição estabelecida sobre o que é considerado sobrecarga de fluidos, porém, o excesso ocorre quando a quantidade de fluido administrado a um paciente excede a quantidade de líquidos perdidos pelo organismo, resultando em balanço hídrico positivo. Essa sobrecarga pode ser demonstrada quando o peso corporal do paciente não desidratado aumenta mais que 10% quando comparado ao momento basal, sendo o aumento de peso atribuído ao excesso de fluido (Thomovsky & Brooks, 2016).

As principais complicações associadas à sobrecarga de fluidos são edema pulmonar, insuficiência cardíaca, retardo de cicatrização, ruptura de tecido e comprometimento da função intestinal. Já os principais achados clínicos associados à sobrecarga de fluido durante o exame físico são: formação de edema periférico, incremento da frequência respiratória, edema pulmonar, efusão pleural, entre (Doherty & Buggy, 2012).

## **Causas da sobrecarga de fluidos**

A dinâmica de deslocamento dos fluidos entre o interior dos vasos sanguíneos e o espaço intersticial/extracelular ocorre por meio da barreira do endotélio vascular. As forças predominantes que controlam o fluxo de fluido através da parede capilar estão descritas pela Lei de Starling e os efeitos deletérios da sobrecarga de fluidos estão diretamente relacionados com as possíveis alterações dinâmicas da Lei de Starling (Doherty & Buggy, 2012).

Existem duas forças que controlam esse movimento dos fluidos através da parede capilar: a pressão hidrostática e a pressão oncótica. A pressão hidrostática é consequência da força que o líquido intravascular exerce sobre o vaso sanguíneo, para ser movimentado até o interstício. Portanto, quando é administrada uma grande quantidade de volume ao paciente, a pressão hidrostática no capilar aumenta e resulta em maior quantidade do fluido direcionado para fora do vaso (Thomovsky & Brooks, 2016).

Por outro lado, a pressão oncótica é predominantemente exercida pelas proteínas sanguíneas (principalmente a albumina) e partículas de sódio associadas à albumina. Assim, a pressão oncótica cumpre a função de “reter” o fluido no interior dos vasos sanguíneos. No entanto, este mecanismo fica alterado em casos de hipoalbuminemia, e inflamação das membranas celulares do endotélio vascular, levando o líquido intravascular a mover-se mais rapidamente para o interstício, independentemente da pressão hidrostática e oncótica (Thomovsky & Brooks, 2016).

Pesquisas mais recentes, descrevem a presença e a importância do glicocálice endotelial. O glicocálice é uma membrana fina formada por glicoproteínas e proteoglicanos localizada na parede do endotélio vascular (Chappell, Jacob, 2014) que fornece uma primeira barreira de regulação do transporte celular e de macromoléculas através do endotélio (Doherty & Buggy, 2012), atuando como uma barreira eficaz no controle da permeabilidade transvascular (Chappell, Jacob, 2014).

Em conjunto, o glicocálice e as células endoteliais compõem a camada superficial endotelial, que possui 0,4-1,2µm de espessura e está em equilíbrio dinâmico com o plasma circulante. Para que esta funcione adequadamente, é necessária uma concentração de albumina plasmática normal. Atualmente, é comum encontrar o termo “conceito de dupla barreira”, composta pelo glicocálice endotelial e

as células endoteliais, que desempenha um importante papel de manutenção da permeabilidade vascular (Doherty & Buggy, 2012).

Após a administração de soluções cristaloides em pacientes gravemente doentes, ocorre a distribuição das soluções intravenosas para o espaço extravascular, o que predispõe a formação de edema, prejuízo na oxigenação, alteração na arquitetura tecidual, e contribui para a disfunção orgânica progressiva. Os pulmões são os órgãos nos quais os efeitos adversos da sobrecarga de fluidos são mais evidentes, demonstrados por edema pulmonar ou síndrome do desconforto respiratório agudo (Thomovsky & Brooks, 2016).

Erros na determinação da quantidade de fluido a ser infundida podem resultar em falha no tratamento da doença ou na administração desnecessária de líquidos, e ambos os cenários estão associados ao aumento da mortalidade (Claude-Del Granado, Mehta, 2016). O tratamento da sobrecarga de fluidos deverá ocorrer em resposta às alterações clínicas observadas. A primeira conduta adotada deve ser a de reduzir a terapia com fluidos, e não exceder a taxa total de 20 mL/kg por /dia, utilizada para repor as perdas insensíveis/evaporativas (Thomovsky, Brooks, 2016).

## **2.2.PRECISÃO E REPRODUTIBILIDADE DAS MENSURAÇÕES DO DÉBITO CARDÍACO ATRAVÉS DA TÉCNICA DE TERMODILUIÇÃO TRANSPULMONAR**

A técnica de TDTP para mensuração do DC/VS e índices de pré-carga é cada vez mais utilizada na área médica. É recomendada para a monitoração invasiva de pacientes gravemente enfermos por possibilitar a mensuração acurada e precisa do DC/VS, além de outros parâmetros hemodinâmicos que possibilitam otimizar o manejo da fluiderapia e administração de inotrópicos/vasopressores (Monnet et al., 2011; Monnet & Teboul, 2017).

Entretanto, além de apresentar boa acurácia (medidas únicas próximas do valor “real”), um monitor de DC/VS deve também apresentar precisão adequada (medidas repetidas próximas entre si). Portanto, a precisão da técnica se refere à capacidade do monitor fornecer valores de DC/VS próximos entre si quando medidas repetidas são realizadas em uma condição hemodinâmica estável/constante. De fato, a precisão é um critério muito importante na avaliação da FR por duas razões (Monnet et al., 2011). Primeiro, determinar o mínimo de mudanças no DC/VS que podem detectadas com precisão/confiabilidade, sendo que

tem um caráter significativo na prática clínica pela relevância nas mensurações do DC/VS e importância em determinar as variações do DC/VS. Segundo, já que a precisão aumenta com o número de mensurações, sugere-se o número mínimo de mensurações que devem ser realizadas pelo clínico.

A avaliação da precisão das medidas de DC/VS obtidas por um monitor hemodinâmico pode envolver dois passos: 1) Cálculo do desvio padrão obtido de três mensurações repetidas da variável de interesse (DC/VS). O coeficiente de variação (CV), que representa uma medida de normalidade da dispersão da probabilidade de distribuição, é calculado como o desvio padrão dividido pela média de cada mensuração em triplicata (Monnet et al., 2011; Jozwiak et al., 2019). 2). Numa segunda etapa, a partir do CV obtido das mensurações em triplicata, obtém-se o coeficiente de erro (CE) das mensurações pela fórmula:  $CE = CV/\sqrt{n}$ , onde o  $n$  representa o número de repetições das mensurações de cada indivíduo. Contudo, quanto menor o valor da precisão calculada e quanto mais próximas sejam as medidas, mais precisa será a variável de interesse mensurada, sendo que valores <10% representam nível de precisão desejável (Monnet et al., 2011; Jozwiak et al., 2019).

Por fim, calcula-se a mudança mínima significativa (LSC - "*least significant change*") que representa a mudança percentual mínima que deve ser medida por uma técnica para que tal alteração seja considerada real e não relacionada à variabilidade da mensuração, sendo calculada pela fórmula:  $LSC = CE * 1,96 * \sqrt{2}$  (Monnet et al., 2011; Couson et al., 2019). A mensuração do LSC é necessária para determinar a aplicabilidade clínica das variáveis utilizadas para avaliar FR em pacientes doentes (Couson et al., 2019).

Giraud e colaboradores (2017), concluíram que mais de três curvas de TDTP não melhorou a reprodutibilidade na mensuração do DC, no entanto, obter menos que três mensurações afeta significativamente a reprodutibilidade dessa técnica. Os resultados do estudo sugerem que a técnica de TDTP é altamente reprodutível para monitorização do DC em pacientes críticos e que é recomendada a utilização de três curvas de TDTP para estimar o DC e índices volumétricos de pré-carga com um nível aceitável de acurácia (Monnet et al., 2011; Giraud et al., 2017).



## 2.3. ANÁLISE DA CURVA DE CARACTERÍSTICAS DE OPERAÇÃO DO RECEPTOR (ROC).

### Definição

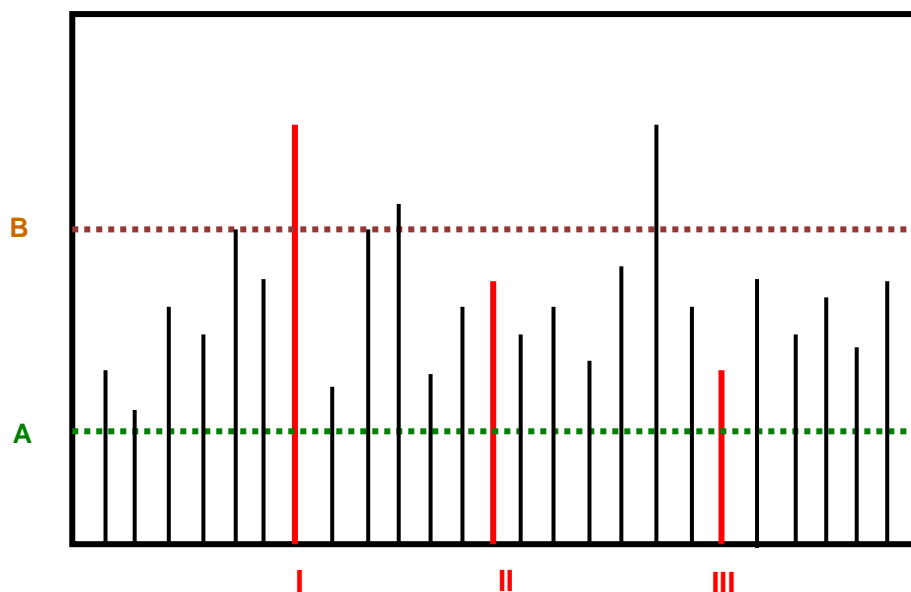
A curva ROC do inglês “receiver operating characteristics” ou também chamada “curva de características de operação do receptor” é uma ferramenta de análise estatística que permite avaliar a habilidade de um teste diagnóstico na área médica, por meio de um gráfico que possibilita determinar a proporção da sensibilidade (taxa de positivos verdadeiros) e especificidade (taxa de negativos verdadeiros) para diferentes pontos de corte. O objetivo desta ferramenta é classificar os indivíduos de uma população em dois grupos: aqueles que apresentam um evento de interesse e aqueles que não (Ray et al., 2010).

A análise baseada nas curvas ROC, permite determinar a habilidade diagnóstica dos testes em escalas contínuas, sendo utilizadas com três finalidades (Akoben et al., 2007):

- Determinar o valor de corte (“*cut off*”) no ponto de maior sensibilidade e especificidade.
- Avaliar a habilidade discriminatória do teste diagnóstico (ex. habilidade para discriminar/diferenciar indivíduos portadores de uma doença daqueles livres da doença).
- Comparar a habilidade discriminativa de dois ou mais testes diagnósticos de resultados em escalas contínuas.

### Aspectos históricos relacionados à curva ROC

A curva ROC foi desenvolvida por engenheiros militares durante a Segunda Guerra Mundial (na década de 40), com o objetivo de quantificar a habilidade dos operadores de radares (originalmente chamados “*receiver operators*”) para diferenciar *signal* de *ruído*. (Demidenko, 2020). Esta habilidade era chamada “receiver operating characteristic”. Quando o radar detectava a aproximação de um sinal ou objeto, era responsabilidade do operador do radar determinar se era, por exemplo, um sinal (avião inimigo) o ruído (nuvem ou bando de aves) (Figura 3) (Demidenko, 2020).



**Figura 3.** Representação da tela de um radar de receptor de sinal. Os sinais I, II e III (cor vermelha) correspondem a aeronaves, e o restante (linhas contínuas na cor preta) correspondem a ruído (nuvens ou bando de aves). As linhas A e B, correspondem ao limiar a partir do qual o sinal será considerado uma aeronave ou um ruído. Ao escolher o limiar A (linha tracejada verde), o receptor notificará a presença de três aeronaves (verdadeiros positivos), mas alertará sobre vários sinais falsos (falsos positivos). Por outro lado, ao escolher o valor limite B (linha tracejada marrom), notificará a presença de apenas uma das três aeronaves, ou seja, apenas um verdadeiro positivo e dois falsos negativos. Adaptado de Burgueño et al., 1995.

Na década de 60, curvas ROC foram utilizadas em psicologia experimental e, a partir dos anos 70, esta metodologia estatística foi amplamente empregada na pesquisa biomédica em testes utilizados para identificar indivíduos portadores ou não de uma determinada doença (Demidenko, 2020).

### Gráfico da curva ROC

Uma alternativa à avaliação utilizando medidas é o uso de gráficos e/ou diagramas, pois permitem melhor visualização da multidimensionalidade do problema de avaliação. O gráfico ROC é baseado na probabilidade de detecção (verdadeiros positivos e falsos positivos). Um modelo de classificação é representado por um ponto no espaço ROC e sua taxa de verdadeiros positivos e falsos positivos é calculada a partir da sua matriz de contingência a 2 x 2 (Tabela 2) (Ray et al., 2010). A tabela de contingência 2 x 2 demonstra como a frequência de uma amostra de pacientes poderia ser utilizada em conjunto com o seu estado de doença conhecido para calcular a sensibilidade e especificidade (Figura 4-A) (Ray et al., 2010).

**Tabela 2.** Tabela de contingência 2 x 2. Matriz de diagnóstico e derivação dos principais parâmetros de diagnóstico.

| Doença       |                                  |                                  |                |
|--------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Biomarcador  | Presente                         | Ausente                          | Total          |
| Positivo     | <b>a</b> (verdadeiros positivos) | <b>b</b> (falsos positivos)      | a+b            |
| Negativo     | <b>c</b> (falsos negativos)      | <b>d</b> (verdadeiros negativos) | c+d            |
| <b>Total</b> | <b>a+c</b>                       | <b>b+d</b>                       | <b>a+b+c+d</b> |

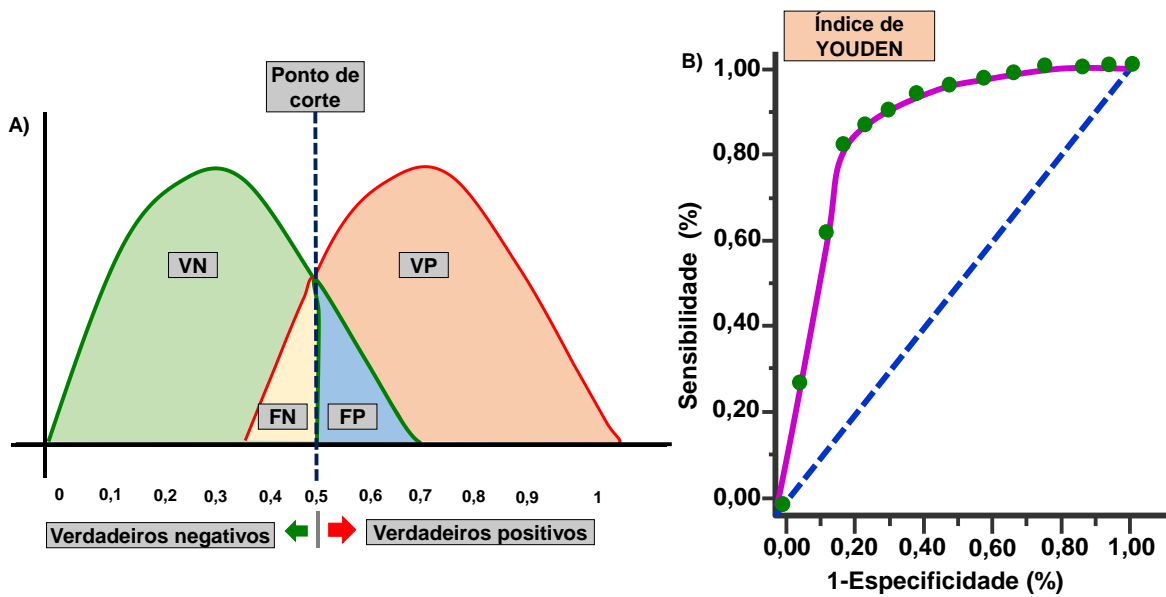
Prevalência =  $(a+c)/(a+b+c+d)$ ; sensibilidade =  $a/(a+c)$ ; especificidade =  $d/(b+d)$ ; valor preditivo positivo =  $a/(a+b)$ ; valor preditivo negativo =  $d/(c+d)$ ; acurácia =  $(a+d)/(a+b+c+d)$ ; índice de Youden = sensibilidade + especificidade - 1. Adaptado de Ray et al., 2010.

O gráfico da curva ROC (Figura 4-B) ilustra a taxa de positivos verdadeiros (sensibilidade) e a taxa de falsos positivos ( $1 - \text{especificidade}$ ) de cada um dos possíveis pontos de corte de um teste de diagnóstico cuja escala de medição é contínua. O eixo **Y** corresponde à sensibilidade e o eixo **X** à  $1 - \text{especificidade}$  (falsos positivos). Ambos os eixos do gráfico incluem valores entre 0,00 e 1,00 (0% a 100%) (Metz, 2006) .

A curva ROC permite diferenciar os indivíduos que apresentam um evento de interesse e aqueles que não. Tendo como referência um teste empírico, é possível identificar no gráfico (Figura 4-A) a proporção de pacientes livres da doença (verdadeiros negativos) representados na linha verde, e os pacientes portadores da doença, representados com uma linha vermelha (verdadeiros positivos) (Metz, 2006). Pode-se observar também que através da fixação do valor de corte, é beneficiada a sensibilidade ou a especificidade do teste, e que próximo ao valor de corte existe uma zona de incerteza diagnóstica, onde ocorre maior chance de erro no diagnóstico (falsos positivos/negativos).

Os valores acima do valor de corte, identificam pacientes portadores da doença (positivos verdadeiros) e valores abaixo do valor de corte identificam pacientes livres da doença (negativos verdadeiros) (Tabela 3; Figura 4-A)(Metz, 2006; Ray et al., 2020). A linha tracejada na cor azul (Figura 4-B), que inicia no ponto 0,00 até o ponto 1,00 é chamada de linha de referência ou linha discriminatória (Ray et al., 2010).

Cada ponto da curva ROC (círculos verdes) corresponde a um ponto possível de corte do teste diagnóstico empírico. Quando a sequência de pontos obtidos são unidos, é possível desenhar uma curva (curva ROC) (Ray et al., 2010).



**Figura 4.** Esquema representativo da curva ROC de um teste empírico.

VN, verdadeiros negativos; VP, verdadeiros positivos; FN, falsos negativos; FP, falsos positivos. Adaptado de Metz, 2006; Ray et al., 2010.

## Conceitos básicos

### Sensibilidade

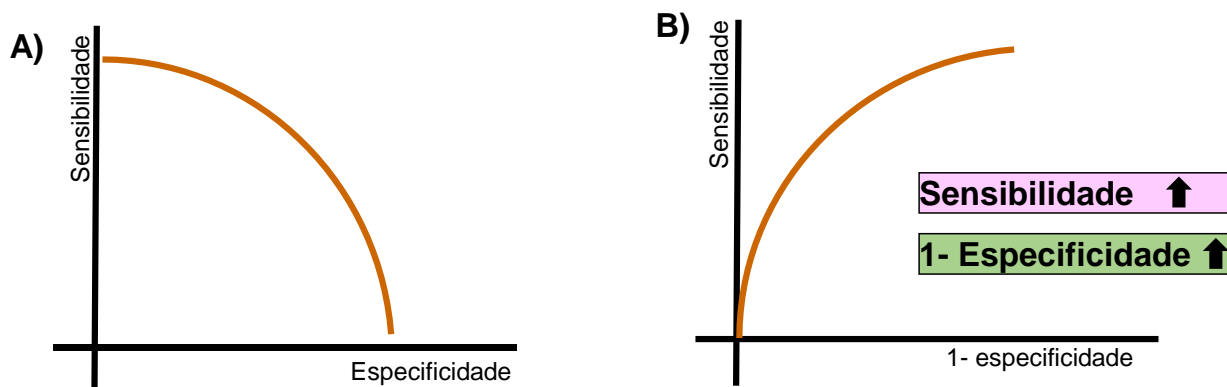
A *sensibilidade* é definida como a probabilidade do teste identificar um resultado positivo, quando o indivíduo é realmente portador da doença (verdadeiro positivo). É calculado de acordo com a seguinte fórmula: **sensibilidade = verdadeiros positivos / verdadeiros positivos + falsos negativos**. Portanto, um teste de sensibilidade elevada resulta em uma baixa porcentagem de resultados falsos negativos (Metz, 2006).

### Especificidade

A *especificidade* é definida como a probabilidade do teste identificar um resultado negativo, quando o indivíduo está realmente livre da doença (verdadeiro negativo). É calculado de acordo com a seguinte fórmula: **especificidade = verdadeiros negativos / (verdadeiros negativos + falsos positivos)**. Portanto, um teste de especificidade elevada resulta em uma baixa porcentagem de resultados falsos positivos (Metz, 2006).

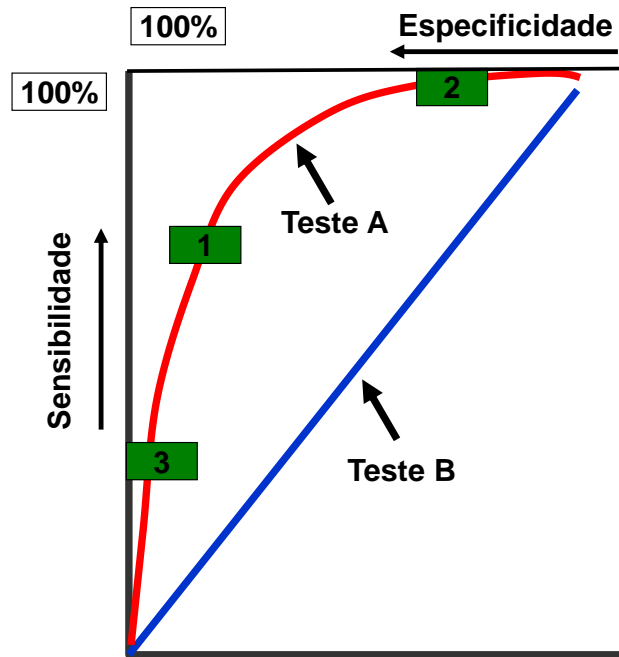
Na figura 5-A, é possível identificar a curva que representa a relação entre sensibilidade e especificidade. Entretanto, a representação gráfica desta relação na curva ROC corresponde à sensibilidade e 1 – especificidade (taxa de falso positivo)

como observada na figura 5-B, visto que ao aumentar a taxa de positivos verdadeiros (sensibilidade), a taxa de falsos positivos (valor correspondente a  $1 - \text{especificidade}$ ) também aumentará (Metz, 2006).



**Figura 5.** Esquema da relação entre sensibilidade e especificidade na curva ROC. Adaptado de Metz, 2006).

A curva ROC ilustra a “proporção de verdadeiros positivos” (eixo Y, sensibilidade) *versus* a “proporção de falsos positivos” (eixo X,  $1 - \text{especificidade}$ ) para cada valor de corte de um teste diagnóstico cuja escala seja contínua. A curva ROC permite comparar a habilidade preditiva/discriminatória de duas ou mais variáveis. Na figura 6 a seguir, o **teste A** (linha vermelha) possui melhor habilidade preditiva que o **teste B** (teste sem valor preditivo). O ponto 1 maximiza tanto a sensibilidade (taxa de positivos verdadeiros) como a especificidade (taxa de negativos verdadeiros). O ponto 2 resulta em maior sensibilidade que o ponto 1, porém haverá redução da especificidade (maior taxa de falsos positivos). O ponto 3, resulta em maior especificidade que o ponto 1, porém, a sensibilidade é reduzida (Metz, 2006).



**Figura 6.** Curva ROC comparando duas variáveis (Adaptado de Metz, 2006).

## Índice de Youden

O índice de *Youden* identifica o valor de corte que maximiza tanto a sensibilidade como a especificidade. No entanto, o valor de corte obtido pelo índice de *Youden*, não corresponde necessariamente o valor de maior especificidade e sensibilidade quando estes são avaliados de forma independente (Cannesson et al., 2011).

O índice de *Youden* é calculado segundo a fórmula: **(sensibilidade + 1 – especificidade)**. Graficamente, isso corresponde ao ponto da curva ROC mais próxima no canto superior esquerdo do gráfico (ponto 1,0), ou seja, próximo ao ponto do gráfico cuja sensibilidade =100% e especificidade = 100% (Figura 4-B) (Cannesson et al., 2011).

Existem situações em que é necessário um teste diagnóstico altamente sensível (ex. triagem de doenças) ou altamente específico (ex. confirmação de doenças). Nestas circunstâncias não é aconselhável usar o valor de corte determinado pelo índice de *Youden*, seria mais útil conhecer os valores de sensibilidade e especificidade pelos diferentes pontos de corte e optar por aquele que determina o valor mais alto de sensibilidade ou especificidade de forma individual.

## Área sob a curva ROC (AUROC)

A área sob a curva ROC (AUROC), é uma medida de quão bem um parâmetro pode diferenciar uma resposta binária (ex. doença *versus* ausência de doença). Os eixos do gráfico da curva ROC são apresentados com valores entre 0 e 1 (0% e 100%), delimitando uma área quadrada = 1,00. Um teste de diagnóstico é considerado não preditivo quando a AUROC coincidir com a linha de referência que tem valor igual a 0,5 (a linha de referência divide em duas metades iguais o quadrado da área =1,00). O teste diagnóstico B representado na figura 6 não apresenta valor diagnóstico pois a AUROC é de 0,5. Quanto mais próxima a AUROC for de 1,00 (teste diagnóstico perfeito), maior habilidade preditiva do teste (Ray et al., 2010).

Os biomarcadores são considerados bons preditores quando a AUROC é superior a 0,75 e excelentes com valores acima de 0,9 (Tabela 3) (Ray et al., 2010).

**Tabela 3.** Habilidade/valor diagnóstico de um biomarcador em função da área sob a curva ROC (AUROC).

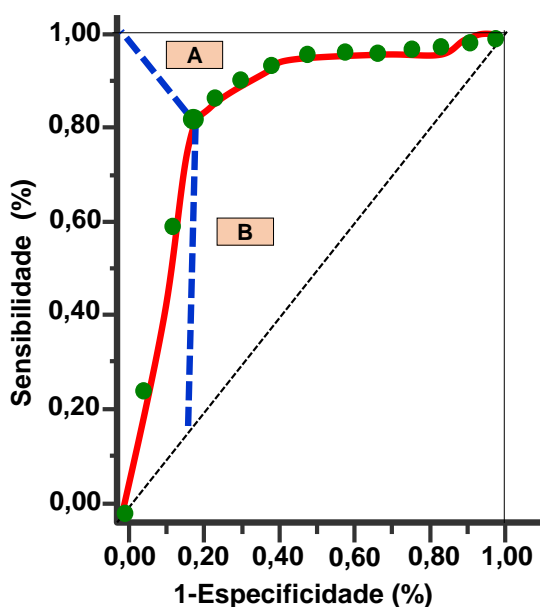
| Habilidade/valor diagnóstico | AUROC     |
|------------------------------|-----------|
| Excelente                    | >0,90     |
| Boa                          | 0,75-0,90 |
| Pobre                        | 0,50-0,75 |
| Sem valor preditivo          | 0,50      |

Adaptado de Ray et al., 2010.

### Determinação do valor de corte

A curva ROC é utilizada para determinar o valor ou ponto de corte que permite fazer uma discriminação clínica. O valor de corte “ideal”, ou seja, sem nenhum tipo de privilégio para maior sensibilidade ou especificidade, pode ser escolhido através de duas técnicas (Ray et al., 2010):

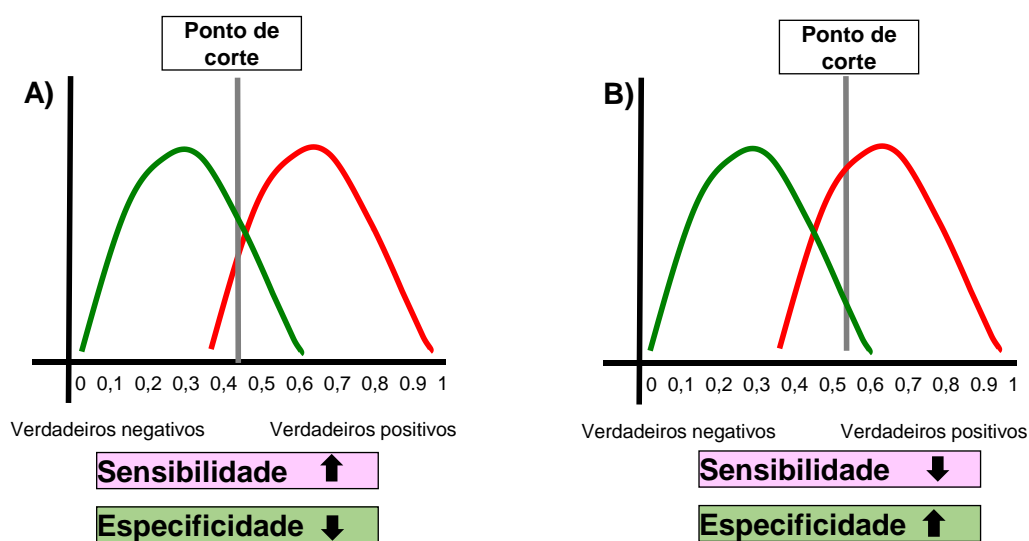
1. Minimizar a distância matemática entre a curva ROC e o valor de corte ideal (sensibilidade = especificidade = 1) e assim, intuitivamente minimizar a classificação incorreta;
2. Maximizar o índice de *Youden* (sensibilidade + especificidade – 1) e assim, intuitivamente maximizar a classificação correta.



**Figura 7.** Determinação do valor de corte ideal (curva empírica). (A). Valor de corte escolhido minimizando a distância matemática para obter o valor de corte ideal (sensibilidade=especificidade=1), que corresponde a uma variável empírica com sensibilidade próximo de 0,82 e especificidade próximo de 0,90. Porém, o melhor valor de corte, dever ser escolhido como aquele que maximiza a distância com a linha de referência, como por exemplo (B), por meio da determinação do índice de Youden (sensibilidade+especificidade-1). Adaptado de Ray et al., 2010).



A escolha do valor de corte influencia as características de sensibilidade e especificidade do teste, como exemplificado na figura 8. Observa-se que, quanto menor o valor de corte maior é a sensibilidade (menor incidência de falsos negativos), porém, menor será a especificidade (maior incidência de falsos positivos). Por outro lado, quanto maior é o valor de corte maior será a especificidade do teste (menor incidência de falsos positivos), porém, menor será a sensibilidade (maior incidência de falsos negativos).



**Figura 8.** Influência do valor de corte na sensibilidade e especificidade.

A utilização do valor de corte como único guia para tomada de decisões no paciente doente, pode não ser satisfatória por duas razões principais: primeiro, a decisão de não privilegiar sensibilidade ou especificidade, é válida apenas em situações com prevalência de 0,50. Segundo, em diversas situações clínicas, o pesquisador pode privilegiar a sensibilidade ou especificidade, tendo como consequência maior ocorrência de falsos-positivos, tratando erroneamente pacientes não doentes, ou resultados falso-negativos, deixando de tratar pacientes doentes (Ray et al., 2010).

Contudo, as seguintes recomendações devem ser seguidas: (1) a escolha do pesquisador deve ser claramente justificada; (2) a metodologia precisa ser escolhida com antecedência; (3) o diagrama da curva ROC deve ser fornecido para o leitor opinar; (4) a maximização do índice de *Youden*, deve ser preferida para eleição do valor de corte. O valor de corte, deve ser escolhido baseado do desempenho

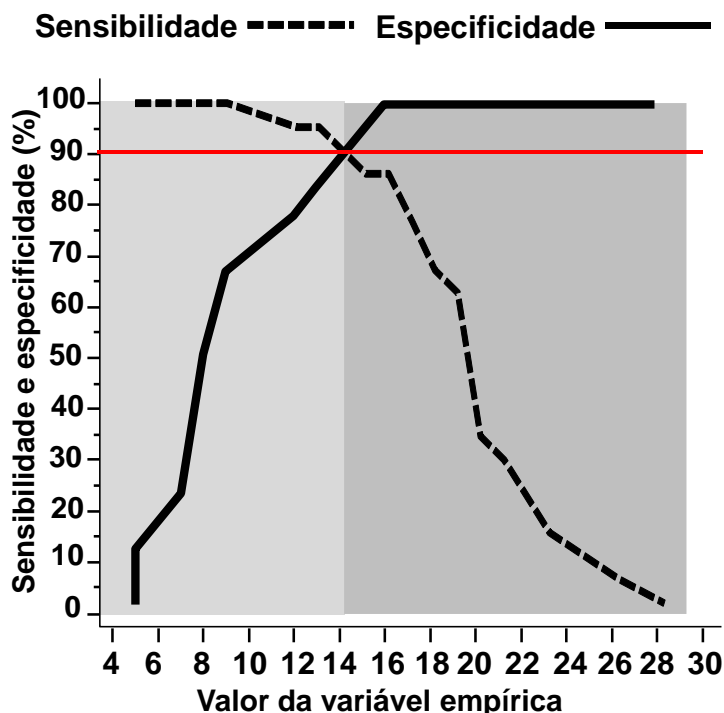
diagnóstico do biomarcador de forma específica (Ray et al., 2010).

Embora o valor de corte tenha um papel crucial no processo de decisão, ele é fornecido na maioria dos casos sem descrever o intervalo de confiança de 95% (IC<sub>95%</sub>), o que pode conduzir a conclusões errôneas, porque o valor do valor de corte pode ser marcadamente influenciado em estudos com uma população amostral pequena (Ray et al., 2010).

O motivo pelo qual os estudos publicados, não especificam o IC<sub>95%</sub>, provavelmente está relacionado ao fato de que métodos estatísticos mais sofisticados são utilizados atualmente. O princípio destes métodos é executar a reamostragem múltipla da população estudada, com o objetivo de fornecer uma grande amostra de populações diferentes, associada ao IC<sub>95%</sub> (Ray et al., 2010). Uma das técnicas mais utilizadas para reamostragem, é a técnica de “*bootstrap*”, que permite comparar diferentes pontos de corte com IC<sub>95%</sub> de uma mesma população. A determinação do índice de *Youden* pode ser conduzida para cada população “*bootstrap*”, resultando em um conjunto de 1.000 valores “ideais” (Cannesson et al., 2011).

### **Curvas de sensibilidade e especificidade “two-graph receiver operating characteristics curve” (TG-ROC)**

A representação gráfica simultânea das curvas de sensibilidade e especificidade, também denominada “two-graph receiver operating characteristics” é uma ferramenta que auxilia o entendimento do desempenho do teste diagnóstico (Greiner, Sohr, Göbel, 1995).



**Figura 9.** Representação gráfica simultânea das curvas de sensibilidade e especificidade (TG-ROC) mostrando as variações de sensibilidade e especificidade segundo pontos de cortes empíricos para a variável do teste, representadas no eixo X em uma escala logarítmica. O valor de corte onde as curvas interseccionam-se tem sensibilidade e especificidade estimadas em 90,0% (linha vermelha), e é associada ao valor que otimiza tanto a sensibilidade como a especificidade. Adaptado de Greiner, Sohr, Göbel, 1995.

A figura 9, demonstra como a sensibilidade aumenta e a especificidade diminui conforme os valores de corte de um teste empírico são escolhidos. Um gráfico como este, contendo no eixo X os possíveis valores produzidos pelo teste e no eixo Y uma escala de 0 a 1, relativa às estimativas amostrais de sensibilidade e especificidade é chamado de curva TG-ROC (“two-graph receiver operating characteristic”). Este gráfico é proposto como uma forma alternativa de demonstrar o desempenho de um teste diagnóstico contínuo e de auxiliar a escolha do valor de corte ótimo (Greiner, Sohr, Göbel, 1995).

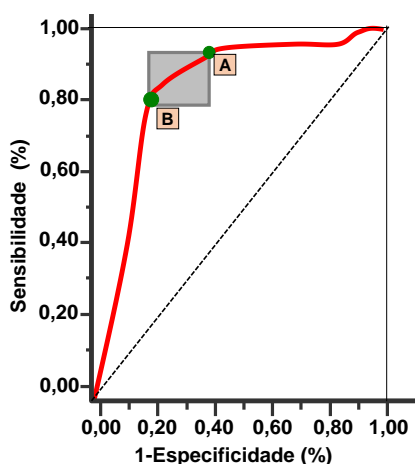
As curvas TG-ROC, embora muito menos conhecidas que as curvas ROC, apresentam algumas vantagens adicionais. As curvas ROC empíricas apresentam os pares estimados de sensibilidade e de especificidade para cada valor de corte, mas não mostram explicitamente qual é o valor do teste diagnóstico associado a cada uma destas coordenadas. Quando utilizado um teste diagnóstico representando só um teste, seria possível apresentar os valores dos gráficos por legenda (como na Figura 6). Entretanto, seria muito confuso se for necessário identificar com legendas cada valor de corte de vários testes na mesma curva. Por

outro lado, as curvas TG-ROC apresentam explicitamente em seu eixo X os valores do teste diagnóstico associados a cada estimativa de sensibilidade e especificidade para interpretar a curva ROC (Greiner, Sohr, Göbel, 1995).

### Zona de incerteza diagnóstica – “Gray Zone”

O valor de corte único, obtido pela curva ROC e índice de *Youden* para diferentes variáveis avaliadas, pode apresentar aplicabilidade limitada na prática clínica, devido ao fato de que, mesmo para um teste apresentando elevada habilidade preditiva (AUROC >0,9), alguns pacientes que apresentam valores das variáveis mensuradas, próximo ao valor de corte, podem não apresentar resposta clínica condizente com o resultado do teste (maior ocorrência de falsos negativos/falsos positivos) (Cannesson et al., 2011; Ray et al., 2010; Vos et al., 2015).

A zona de incerteza diagnóstica (“*gray zone*”), representa um intervalo de dois pontos de corte que constituem “as bordas” da zona de incerteza. Valores abaixo do limite inferior da “*gray zone*”, permitem identificar os indivíduos verdadeiramente negativos (por exemplo, não respondedores à expansão volêmica); enquanto os indivíduos posicionados acima do limite superior da “*gray zone*”, permitem identificar os verdadeiros positivos (por exemplo, pacientes respondedores ao desafio volêmico). Caso a variável apresente valores dentro da “*gray zone*”, haverá maior probabilidade de resultado falso negativo ou falso positivo (Figura 10) (Cannesson et al., 2011).

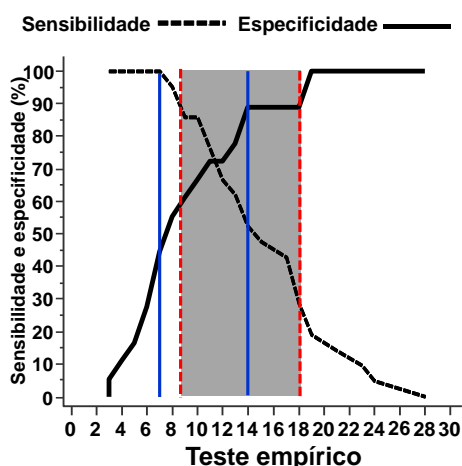


**Figura 10.** Curva ROC e zona de incerteza diagnóstica. A curva ROC mostra o valor preditivo de um teste empírico. Dois pontos de corte foram escolhidos: (A) valores do biomarcador para verdadeiros positivos e (B) valores do biomarcador representando verdadeiros negativos. O quadro indica a zona de incerteza diagnóstica. Adaptado de Ray et al., 2010).

A zona de incerteza diagnóstica é utilizada para descrever o valor pelo qual a variável de interesse não fornece informações conclusivas. Para determinar esse intervalo de valores, primeiro é preciso obter o valor de corte “ótimo” utilizando o índice de Youden (Cannesson et al., 2011).

A “gray zone” é calculada por meio de dois métodos. O primeiro método consiste na determinação do IC<sub>95%</sub> do índice de *Youden* da população “bootstrap” (população obtida através da técnica de amostragem com reposição da população original). O segundo método define três níveis de resposta: positivo, inconclusivo e negativo. Respostas inconclusivas possuem valores de sensibilidade <90% ou especificidade <90% (tolerância diagnóstica de 10%). A “gray zone” é definida como o maior intervalo dos valores de corte calculados de acordo com os dois métodos acima descritos (Figura 11) (Cannesson et al., 2011; Mallat et al., 2015).

Para melhor apresentar esses resultados, é feita uma representação gráfica em duas curvas (sensibilidade e especificidade). Curvas e valores não paramétricos são estimados usando uma rede neural artificial (um método rápido e robusto para ajustar as curvas de sensibilidade e especificidade). As duas abordagens anteriormente citadas, são complementares, assim, o maior intervalo é definido como a zona de incerteza diagnóstica (Cannesson et al., 2011).



**Figura 11.** Representação gráfica simultânea das curvas de sensibilidade e especificidade (TG-ROC) e zona de incerteza diagnóstica. As linhas vermelhas tracejadas representam os limites do valor de corte que não permitem 10% de tolerância diagnóstica (sensibilidade <90% e especificidade <90%) da população original. As linhas azuis sólidas representam os intervalos de confiança de 95% do índice de Youden, calculados a partir da população “bootstrap” (1.000 re-amostragens com reposição da população original) O maior intervalo foi escolhido como a “gray zone” (sombreamento cinza). (Cannesson et al., 2011).

### 3.JUSTIFICATIVA, HIPÓTESE E OBJETIVO

O desenvolvimento de ferramentas que permitam identificar de forma confiável quais indivíduos que se beneficiam da expansão volêmica é fundamental para evitar a administração desnecessária de fluidos e assim reduzir o risco de complicações relacionadas à sobrecarga de volume. (Marik et al., 2009). Portanto, a análise comparativa dos diversos índices dinâmicos de pré-carga empregados clinicamente é importante para embasar o clínico na escolha do melhor índice, bem como orientar o profissional sobre quais limiares o mesmo deve empregar para tomar decisões relativas à administração ou não de fluidos (Marik et al. 2009).

Reconhecidamente os índices dinâmicos de pré-carga, com base na análise da curva ROC, apresentam habilidade superior em predizer a FR em humanos em comparação aos índices estáticos de pré-carga (Marik et al. 2009), muito embora não tenham sido identificados estudos clínicos randomizados comparando a acurácia preditiva (“*gray zone*”) dos diversos índices estáticos e dinâmicos de pré-carga na predição da FR.

É importante considerar que a definição do valor de corte dos índices dinâmicos de pré-carga baseada em abordagem binária (respondedor ou não respondedor) não leva em consideração a natureza específica da relação da curva de Frank-Starling (Hert, 2011). De acordo com esta relação, a resposta do DC/VS após a administração de uma prova de carga, não é um fenômeno que pode ser classificado simplesmente como “sim” ou “não”. Ao invés disto, representa um valor contínuo em resposta ao incremento ou redução do DC/VS, dependendo do posicionamento relativo do coração na curva de Frank-Starling. Este valor pode diferir substancialmente em um mesmo paciente e certamente entre vários pacientes (Hert, 2011). Apesar das desvantagens que envolvem a abordagem binária, a análise da curva ROC ainda é uma ferramenta importante na análise comparativa dos diversos índices dinâmicos de pré-carga no que se refere à sua habilidade de predizer a FR. Entretanto, mais importante que a definição de um único valor de corte para diferenciar respondedores e não respondedores à expansão de volume, seria a determinação da faixa de valores de corte onde há elevada a probabilidade de resultados falso positivos e/ou falso negativos (zona de incerteza diagnóstica, “*gray zone*”) (Cannesson et al. 2011). Através da comparação da amplitude da “*gray zone*” e da percentagem da população incluída dentro desta zona, seria possível

comparar acurácia preditiva dos índices dinâmicos de pré-carga. Além disto, a zona de incerteza diagnóstica pode ter maior importância clínica que o valor de corte único, uma vez que valores de VPP e outros índices dinâmicos de pré-carga acima da zona de incerteza diagnóstica permitem ao clínico prever com alto grau de confiabilidade que haverá uma resposta positiva à prova de carga e vice-versa.

Há de considerar ainda que o estado atual do conhecimento no que se refere a habilidade/acurácia dos índices dinâmicos de pré-carga é baseado essencialmente em estudos clínicos conduzidos no campo médico. Tais resultados podem não ser reproduzidos em animais, uma vez que espécies como a canina diferem em alguns pontos na interação coração/pulmão durante ventilação mecânica. Dentre estas diferenças, destaca-se a maior complacência do sistema respiratório em cães (Perel et al. 1987), o que em tese poderia maximizar a redução cíclica do VS durante a ventilação mecânica, uma vez que o aumento da pressão alveolar resultaria em maior compressão dos capilares pulmonares com maior elevação cíclica da pós-carga no ventrículo direito.

Com base nos pontos acima apresentados, formulou-se no presente estudo a hipótese que os índices dinâmicos de pré-carga apresentam acurácia diagnóstica superior aos índices estáticos para prever cães respondedores ou não à expansão de volume. Para testar esta hipótese, objetivou-se comparar a habilidade e acurácia diagnóstica de índices dinâmicos e estáticos de pré-carga em prever a FR em cães saudáveis anestesiados sob ventilação mecânica.

## 4.MATERIAIS E MÉTODOS

### Animais e delineamento experimental

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, sob o protocolo 116/2016. Foram incluídos no estudo os animais considerados saudáveis após avaliação clínica e que apresentaram valores de albumina, creatinina e hemograma completo dentro dos intervalos de referência para a espécie, bem como peso corporal  $\geq 13,8$  kg, totalizando 40 fêmeas.

Para avaliar a FR foi necessário classificar a população estudada em indivíduos respondedores ou não à expansão volêmica. Neste estudo, foram considerados respondedores a fluidoterapia aqueles indivíduos nos quais o índice de volume sistólico mensurado pela TDTP ( $IVS_{TDTP}$ ) aumentou em mais de 15% após um desafio volêmico com 20 mL/kg de SRL administrado durante 15 minutos. (Figura 13). O  $IVS_{TDTP}$  foi registrado imediatamente antes (momento basal) e logo após o desafio volêmico, para determinar a FR. Os animais receberam um ou dois desafios volêmicos para determinar a FR. Nos animais que receberam dois desafios volêmicos, o  $IVS_{TDTP}$  basal foi considerado aquele registrado após o final da primeira prova de carga, e foi comparado com o  $IVS_{TDTP}$  registrado após o final da segunda prova de carga para determinar a responsividade à expansão de volume.

O tamanho amostral foi estimado após a avaliação da FR em 30 cães. Observou-se que os primeiros 15 cães foram respondedores ( $> 15\% IVS_{TDTP}$ ) após a primeira prova de carga, portanto, com o objetivo de tornar os 15 cães seguintes não respondedores, foi necessário administrar uma segunda prova de carga. As contraindicações para a expansão volêmica adicional (segunda prova de carga) incluíram: 1) hipotensão grave [pressão arterial média (PAM)  $<55$  mmHg] persistindo após a primeira prova de carga; 2) estado hiperdinâmico [índice cardíaco medido pela TPTD ( $CI_{TPTD}$ )  $>5.0$  L/min/m<sup>2</sup>] antecedendo a expansão volêmica.

A partir da avaliação dos primeiros 30 animais, uma amostra de 39 cães foi estimada para demonstrar diferença significativa entre a AUROC dos índices de VPP e PVC, assumindo um poder estatístico de 90% e um nível de significância alfa de 0,05. Foram avaliados inicialmente um total de 40 cães. Os últimos 10 animais foram alocados para receber uma ou duas provas de carga (caso estes fossem



respondedores a primeira prova de carga), de forma alternada.

### **Preparo dos animais e variáveis mensuradas**

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo tutor (Apêndice 1), os animais foram submetidos a um jejum alimentar de 12 horas sem jejum hídrico. A medicação pré-anestésica foi realizada com morfina<sup>1</sup>, na dose de 0,5 mg/kg, e atropina<sup>2</sup>, na dose de 0,02 mg/kg, ambas administradas pela via intramuscular (IM).

Quinze minutos após a pré-medicação, um cateter 20 G<sup>3</sup> foi inserido na veia cefálica para a administração de fármacos e fluidoterapia de manutenção, com solução de Ringer com lactato (SRL) na taxa de 2 mL/kg/hora durante todo o período experimental. Antibioticoterapia preventiva com penicilina benzatina<sup>4</sup> (30.000 UI/kg, IM) foi realizada antes da cirurgia. Trinta minutos após a pré-medicação, a anestesia foi induzida com propofol<sup>5</sup>, pela via intravenosa (IV), de forma dose-efeito, até que fosse possível a intubação orotraqueal. Após a intubação, os animais foram posicionados em decúbito dorsal e a anestesia foi mantida com isoflurano<sup>6</sup> administrado por meio de um circuito circular valvular conectado ao aparelho de anestesia inalatória. A fração expirada de isoflurano (ET<sub>ISO</sub>) foi monitorada com analisador de gases infravermelho incorporado ao aparelho de anestesia<sup>7</sup> e foi ajustada com o objetivo de manter profundidade anestésica moderada com base em sinais clínicos (ausência de reflexo palpebral, diminuição do tônus da mandíbula e ausência de esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica). A precisão do analisador de gases anestésicos foi verificada antes e ao final do estudo, utilizando uma mistura de gases padrão contendo 1,4 Vol% de isoflurano<sup>8</sup>.

Os animais foram submetidos a ventilação com volume controlado empregando-se uma fração inspirada de oxigênio de 0,4 (FiO<sub>2</sub> de 40%)<sup>7</sup>. O volume corrente expirado (V<sub>T</sub>) e a relação inspiração/expiração foram mantidos constantes (12 mL/kg e 1/1,5, respectivamente). A frequência respiratória (f<sub>R</sub>) foi ajustada para

<sup>1</sup>Dimorf, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil

<sup>2</sup>Pasmodex, Isofarma Ltda, CE, Brasil

<sup>3</sup>Insyte, Becton Dickinson, MG, Brasil

<sup>4</sup>Benzapen G, Laboratório Teuto-Brasileiro S/A, GO, Brasil

<sup>5</sup>Propovan, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Brasil

<sup>6</sup>Isoforine, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Brasil

<sup>7</sup>Dräger Primus, Drägerwerk AG & Co, Alemanha

<sup>8</sup>White Martins, Gases Especiais, SP, Brasil

manter a pressão parcial dióxido de carbono expirado (ETCO<sub>2</sub>) entre 35-45 mmHg. Após a estabilização do V<sub>T</sub> pré-definido, a pressão de platô (P<sub>plat</sub>) foi mantida ao adicionar uma pausa inspiratória de 40%. A precisão do V<sub>T</sub> entregue pelo ventilador mecânico foi verificada por um testador de respirometria<sup>9</sup> antes e após a finalização do estudo. A frequência respiratória, V<sub>T</sub>, P<sub>plat</sub>, e complacência estática (C<sub>stat</sub>) fornecidos pelo ventilador mecânico foram registrados. Um insuflador de ar aquecido<sup>10</sup> foi utilizado para manter a temperatura corporal, mensurada por termômetro esofágico, acima de 36,5°C durante toda a anestesia.

Após tricotomia e antisepsia da região do pescoço, um cateter venoso central mono lúmen 18 G com 20 cm de comprimento<sup>11</sup> foi introduzido na veia jugular até que sua extremidade distal estivesse posicionada na entrada do tórax (altura da segunda vértebra torácica). O cateter foi utilizado para administração do bolus de 5 mL de solução salina (NaCl 0,9%) resfriada ( $\leq 5^{\circ}\text{C}$ ) durante a mensuração do DC através da técnica de TDTP<sup>12</sup> conforme descrito anteriormente por Garofalo e colaboradores (2016). Durante as mensurações de DC, mudanças na temperatura do sangue induzidas pelo indicador térmico foram mensuradas por meio de um cateter de termodiluição transpulmonar<sup>13</sup> 3 Fr com 7 cm de comprimento, inserido assepticamente na artéria femoral.

Em cada momento de avaliação, um mínimo de três curvas de termodiluição foram obtidas para o cálculo do DC. (média de 3 mensurações). Caso houvesse uma discrepância maior que 15% entre os valores de DC entre as três primeiras curvas de termodiluição, duas medidas adicionais foram obtidas e os três valores sequenciais de DC mais próximos entre si foram selecionados. Valores de frequência cardíaca (FC) foram registrados através do traçado eletrocardiográfico obtido na II derivação do plano frontal, imediatamente após cada curva de termodiluição, e utilizados para calcular o valor de VS (VS = DC/FC).

O GEDV, que representa o volume de sangue contido dentro das quatro câmaras cardíacas, e a água extravascular pulmonar (EVLW), que representa a quantidade de fluido no espaço intersticial do pulmão/lúmen alveolar, foram registrados com base nas curvas de termodiluição selecionadas (Litton & Morgan

---

<sup>9</sup>Spirometry tester #844202, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finlândia

<sup>10</sup>Bair Hugger, Arizant Healthcare, Minneapolis, USA

<sup>11</sup>Venoseld single lumen, Rehlinger-Siersburg, Alemanha

<sup>12</sup>PiCCO/DX-2020 monitor, Pulsion Medical Systems/ Philips Dixtal Biomédica Ltda, SP, Brasil

<sup>13</sup>PiCCO Catheter PV2013L07N, Pulsion Medical Systems, Brasil

2012; Sakka et al., 2012; Monnet & Teboul, 2017).

O cateter venoso central foi conectado a um transdutor de pressão<sup>14</sup> para monitoração da PVC. O cateter de termodiluição inserido na artéria femoral foi conectado em um segundo transdutor de pressão<sup>15</sup> para a mensuração da PAM. Os transdutores de pressão foram posicionados na altura da base do coração (articulação escápulo-umeral) e zerados à pressão atmosférica local. A calibração dos transdutores foi previamente testada com uma coluna de mercúrio. Além disso, um cateter 20 G<sup>3</sup> foi inserido de forma asséptica na artéria metatarsiana com o objetivo de obter valores de pressão arterial para estudo paralelo. O estudo paralelo teve como objetivo, determinar a acurácia diagnóstica da variação da pressão de pulso (VPP) mensurada em artéria periférica na predição de diferentes aumentos no volume sistólico induzidos por um desafio volêmico em cães, correspondente à dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, da aluna Tábata Larissa Dalmagro, no ano de 2019.

Adicionalmente ao DC, GEDV, EVLW, PVC e PAM, o monitor PiCCO®<sup>12</sup> (“*Pulse index Continuous Cardiac Output*”) foi utilizado neste estudo para registrar valores da VPP e VVS<sub>ACP</sub> (Jozwiak et al., 2018). Para o registro da VVS<sub>ACP</sub>, foi necessária a calibração prévia do sistema com a mensuração do DC pelo método de TDTP. Este procedimento foi realizado aproximadamente 10 minutos antes do registro de dados do momento basal. Para cada um dos momentos, VPP, VVS<sub>ACP</sub>, IVP, PVC e PAM foram registrados imediatamente antes da injeção do indicador térmico. O índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) foi calculado por meio da fórmula:  $IRVS = (PAM - PVC) / IC_{TDTP} * 79,9$ .

Um oxímetro de pulso<sup>16</sup> com algoritmo específico para cálculo do IVP também foi utilizado. O sensor<sup>17</sup> de oximetria de pulso foi posicionado na região distal da língua dobrada (Figura 12) para registrar o IVP, IP e a saturação oxigênio na hemoglobina (SpO<sub>2</sub>). Observações preliminares demonstraram que este posicionamento do sensor de oximetria melhorou substancialmente os valores de IP (IP > 2%) em cães.

---

<sup>14</sup>TruWavePX260; Edwards Lifesciences, CA, Estados Unidos

<sup>15</sup>PV8115, Pulsion Medical Systems, Brasil

<sup>16</sup>Lifewindow LW9xVet, Digicare Animal Health, Florida, Estados Unidos

<sup>17</sup>MasimoSET Version 7,8,0,5, Masimo Corp. CA, Estados Unidos



**Figura 12.** Posicionamento do sensor de oximetria de pulso na língua de um cão. Os valores derivados da oximetria de pulso observados neste animal são mostrados em detalhe. Observações preliminares demonstraram que valores de IP (“PI”) foram substancialmente melhorados (>2%) quando o sensor de oximetria de pulso foi posicionado sobre o terço distal da língua dobrada de cães de porte médio ( $\geq 14\text{kg}$ ).

SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio da hemoglobina; IP (“PI”), índice de perfusão; IVP (“PVI”), índice de variabilidade pletismográfica

As variáveis hemodinâmicas de DC, VS e GEDV<sub>TDTP</sub> foram indexados de acordo com a área de superfície corpórea (ASC), calculada segundo a fórmula:  $ASC\ (m^2) = \text{peso}\ (\text{gramas})^{2/3} \times 10,1 \times 10^{-4}$ , para cálculo dos valores de índice cardíaco, índice de volume sistólico e índice de volume diastólico final global (IC<sub>TDTP</sub>, IVS<sub>TDTP</sub>, GEDVI<sub>TDTP</sub>, respectivamente). Os valores de EVLW<sub>TDTP</sub> foram indexados de acordo com o peso corporal (EVLWI<sub>TDTP</sub>), conforme recomendado pela literatura (Jozwiak et al., 2015).

Para cada momento de coleta de dados, os valores de VPP, VVS<sub>ACP</sub>, IVP, PVC e PAM foram registrados imediatamente antes da injeção do sinal térmico para medição do DC. Os valores de IC<sub>TDTP</sub>, IVS<sub>TDTP</sub>, GEDVI<sub>TDTP</sub> e EVLWI<sub>TDTP</sub> foram calculados como a média de três curvas sequenciais de termodiluição com os valores de DC mais próximos entre si.

### Protocolo experimental

Após o preparo dos animais durante os 60 minutos iniciais da anestesia, os animais receberam SRL (20 mL/kg, IV) durante 15 minutos. Esta prova de carga foi administrada uma única vez em 22 animais, sendo repetida mais uma vez em 18

animais. Os valores de  $ET_{ISO}$  foram mantidos constantes durante o período de coleta de dados. A onda de pressão das vias aéreas<sup>7</sup> foi avaliada visualmente para garantir a ausência de esforços respiratórios durante a ventilação mecânica. Valores de  $ET_{ISO}$ , hematócrito, proteína plasmáticas totais (PPT) e demais variáveis cardiovasculares foram registrados antes e após cada prova de carga para posterior análise.

Após o final da coleta dos dados, a ovariossalpingohisterectomia eletiva foi realizada e, ao fim desta, teve início a recuperação anestésica dos animais. Todos os animais receberam uma dose única de meloxicam (0,2 mg/kg, IM) antes do procedimento cirúrgico. Eventos adversos observados durante o período perioperatório foram registrados (por exemplo, aumento de sangramento intra-operatório, sinais de edema periférico) e foram comparados entre os grupos de animais que receberam uma ou duas provas de carga.

### **Análise estatística**

Os resultados foram analisados através do programa estatístico comercial *GraphPad Prism Version 6,02*<sup>18</sup> e *MedCalc Version 18,2,1*<sup>19</sup>. Foi considerada diferença significativa com  $p < 0,05$ . A normalidade dos dados foi analisada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Valores com distribuição simétrica e assimétrica foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão e mediana (mínimo e máximo), respectivamente.

O coeficiente de erro (CE) das mensurações em triplicata de  $IC_{TDTP}$  e  $IVS_{TDTP}$ , indicando o erro inerente ao método foi calculado pela fórmula:  $CE = CV/\sqrt{n}$ , onde o CV representa o coeficiente de variação (desvio padrão/média de cada mensuração) e  $n$  o número de repetições. A mudança mínima significativa (LSC - "*least significant change*") para o  $IC_{TDTP}$  e  $IVS_{TDTP}$ , caracterizada como a mudança percentual mínima considerada confiável e significativa, foi calculada para cada sequência de mensurações em triplicata com a seguinte fórmula:  $LSC = CE * 1,96 * \sqrt{2}$  (Monnet et al., 2011). A LSC para o  $IC_{TDTP}$  e  $IVS_{TDTP}$  apresentou distribuição assimétrica e foi comparada pelo teste Mann-Whitney  $U$ .

Dados demográficos (peso corporal) e o tempo desde a interrupção do

---

<sup>18</sup> GraphPad Software, CA, Estados Unidos

<sup>19</sup> MedCalc Software BVBA, Bélgica

isoflurano até a posição quadrupedal foram comparados entre os animais que receberam um ou dois *bolus* de SRL, pelo teste *t* de Student não pareado (distribuição simétrica). A incidência de efeitos adversos em animais que receberam um ou dois *bolus* de SRL foi comparada pelo teste qui-quadrado.

A  $ET_{ISO}$ , variáveis hemodinâmicas e respiratórias registradas antes e após a última prova de carga apresentaram distribuição simétrica e foram analisadas através de ANOVA de duas vias para medidas repetidas ao longo do tempo. Quando observou-se efeito significativo ( $p < 0,05$ ), de tempo (antes *versus* depois da última prova de carga) ou de grupo (respondedores *versus* não respondedores), comparações *post hoc* foram realizadas através do teste Bonferroni.

A correlação entre as principais variáveis de interesse do estudo (VPP, IVP, VVS<sub>ACP</sub>, PVC e GEDVI<sub>TDTP</sub>) e PAM com as alterações no IVS<sub>TDTP</sub> induzidas pela última prova de carga, foram avaliadas por um modelo de regressão linear simples.

A habilidade das principais variáveis de interesse do estudo e da PAM em prever a FR foram determinadas pela análise da curva ROC. O melhor valor de corte para identificar respondedores e não respondedores foi determinado pelo valor mais elevado do índice de *Youden* [sensibilidade + (especificidade - 1)]. A comparação entre as AUROC foi realizada pelo método descrito por DeLong et al. (1988).

A zona de incerteza diagnóstica ("*gray zone*") dos índices de pré-carga foi obtida utilizando-se um método de duas etapas (Mallat et al., 2015). Primeiro, o intervalo onde há respostas incertas (baixa sensibilidade e baixa especificidade) foi calculado determinando os limites do índice de *Youden* correspondentes a sensibilidade e especificidade <90%. Os intervalos acima foram comparados com os intervalos do IC<sub>95%</sub> calculados para a média do índice de *Youden* de 1.000 populações pelo obtidas pelo método *bootstrap* acelerado. O maior desses intervalos foi escolhido como zona de incerteza diagnóstica (Mallat et al., 2015). Para os índices dinâmicos de pré-carga, valores acima e abaixo da zona de incerteza diagnóstica representam positivos verdadeiros (respondedores) e negativos verdadeiros (não respondedores), respectivamente. A percentagem de indivíduos incluídos no intervalo da zona de incerteza diagnóstica foi calculada para se obter uma estimativa da acurácia diagnóstica.

## 5.RESULTADOS

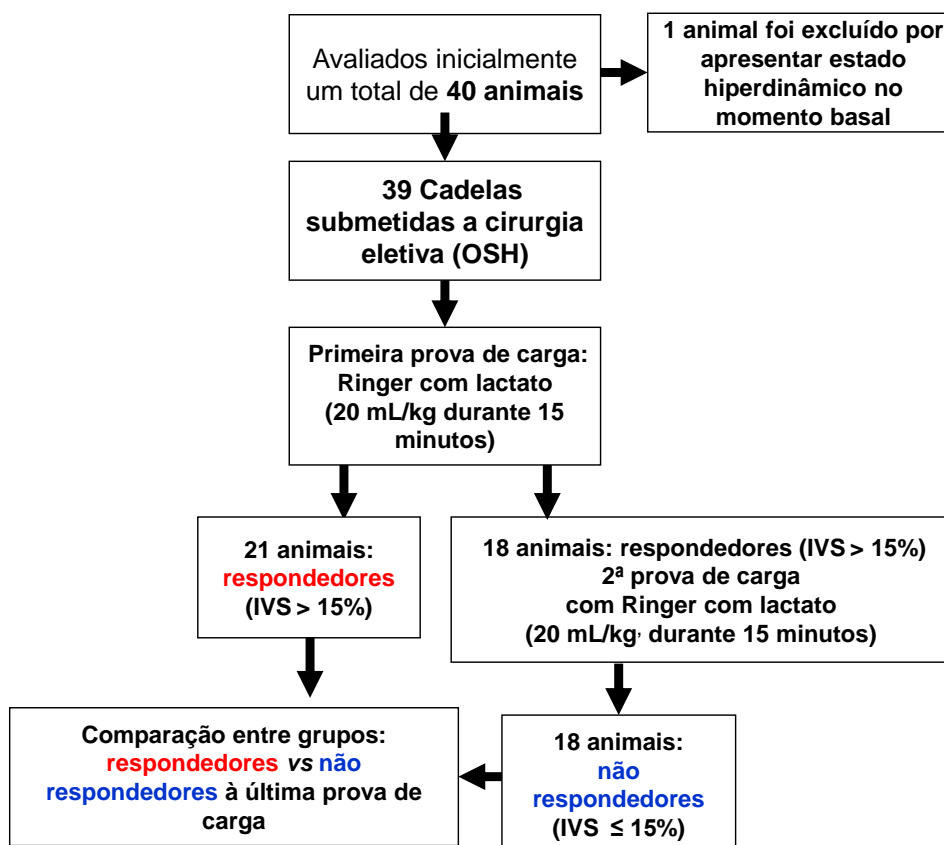
### **Precisão das mensurações no índice de volume sistólico ( $IVS_{TDTP}$ )**

A LSC de três medidas sequenciais do  $IC_{TDTP}$  [5,1 (0,6–13,3)%] foi significativamente maior do que a LSC das medições em triplicata do  $IVS_{TDTP}$  [1,9 (0,3–9,4)%] ( $p < 0,0001$ ). A LSC das medidas em triplicata de  $IVS_{TDTP}$  demonstrou que a precisão do método (proximidade de medidas repetidas) foi adequada para a identificação dos animais responsivos à expansão de volume.

### **Caracterização de respondedores e não respondedores à expansão de volume**

A segunda prova de carga abortada em dois cães nos quais a mesma havia sido planejada devido a complicações. Um dos animais apresentou hipotensão grave (PAM 53 mmHg) após a primeira prova de carga, porém a PAM retornou a 70 mmHg logo após o início da cirurgia, evitando assim a necessidade de outras medidas terapêuticas. O segundo animal apresentou estado hiperdinâmico no momento basal, antes da administração da primeira prova de carga ( $IC$  8,5 L/min/m<sup>2</sup> e FC de 148 batimentos por minuto), e portanto foi removido da análise estatística.

Todos os 39 animais incluídos no estudo foram respondedores após a primeira prova de carga [ $IVS_{TDTP}$  aumentou em 30% (18–71%)] [média (limite mínimo e máximo)] (Figura 13). Considerando o  $IVS_{TDTP}$  registrado após a primeira prova de carga como valor basal, o estado de não responsividade a expansão volêmica foi obtido em todos os 18 animais que receberam uma segunda prova de carga (Figura 13). O  $IVS_{TDTP}$  aumentou 30% (18–47%) no grupo de respondedores (prova de carga única,  $n = 21$ , Apêndice 13) e 5% (-4–15%) no grupo de animais não respondedores à expansão de volume (segunda prova de carga,  $n = 18$ , Apêndice 13).



**Figura 13.** Fluxograma de classificação dos animais em responderes ou não a fluidoterapia. Após a primeira prova de carga (Ringer com lactato, 20 mL/kg durante 15 minutos) os 39 animais incluídos no estudo foram inicialmente respondedores ao desafio volêmico. Em 18 animais, uma segunda prova de carga foi administrada para que o estado de não responsividade a expansão volêmica fosse obtido. Os grupos de respondedores e não respondedores foram classificados de acordo com a resposta ao último desafio volêmico.

n, número de animais;  $IVS_{TDP}$ , índice de volume sistólico mensurado por meio da técnica de termodiluição transpulmonar.

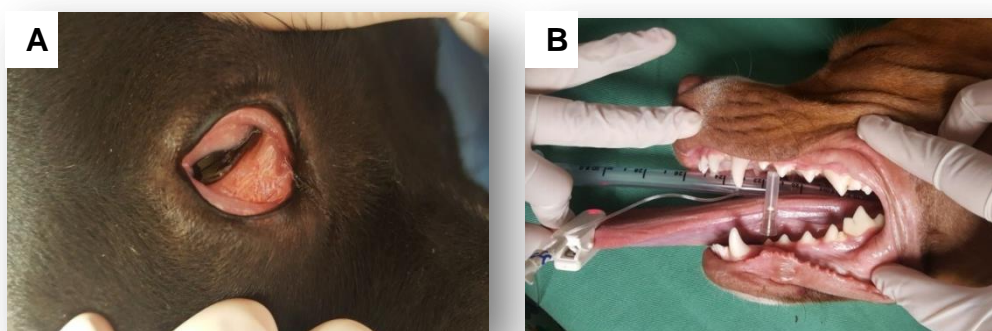
### Dados demográficos e complicações pós-anestésicas

O peso corporal não apresentou diferença significativa entre respondedores ( $19,7 \pm 3,9\text{kg}$ ) e não respondedores ( $18,8 \pm 3,3\text{kg}$ ;  $p = 0,43$ ). A indução anestésica foi realizada com propofol, administrado de forma titulada (dose total:  $5,7 \pm 1,4\text{ mg/kg}$ , IV), até que fosse possível a intubação orotraqueal. Após a interrupção da administração do isoflurano, os animais retornaram a posição quadrupedal em  $32 \pm 11$  minutos (respondedores) e  $35 \pm 11$  minutos (não respondedores), sem apresentar diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,38$ ).

Dois dos 21 animais que receberam uma prova de carga apresentaram sangramento difuso da parede abdominal durante o procedimento cirúrgico, o qual cessou de forma espontânea durante a síntese da parede abdominal. Não houve



sangramento subcutâneo nos animais que receberam duas provas de carga, e a incidência de sangramento não apresentou diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,18$ ). Enquanto os animais que receberam uma única prova de carga não apresentaram sinais de edema tecidual no momento da extubação endotraqueal, seis e três animais que receberam duas provas de carga apresentaram quemose (qui-quadrado teste  $p = 0,004$ ) e edema moderado de lábios/língua (teste qui-quadrado  $p = 0,05$ ), respectivamente (figura 14).



**Figura 14.** Quemose(A) e edema (B) moderado dos lábios e língua observados ao final da anestesia em um cão que recebeu duas provas de carga com solução de Ringer com lactato (total de 40mL/kg)

O edema regrediu até duas horas após o retorno dos animais à posição quadrupedal. Um dos animais com sinal de edema, apresentou hemorragia esplênica leve, que foi resolvida após realizada a técnica de omentalização do baço durante o procedimento cirúrgico. Em uma das fêmeas que recebeu um prova de carga, foi necessária uma segunda intervenção. Após 9,5 horas da primeira cirurgia, uma laparotomia exploratória foi realizada para controlar a hemorragia de um dos pedículos ovarianos através de uma nova ligadura. No entanto, nenhum dos animais apresentou complicações decorridas duas ou três semanas da cirurgia.

### **Concentração de isoflurano ao final da expiração ( $ET_{ISO}$ ) e variáveis respiratórias registradas antes e após a prova de carga**

A  $SpO_2$  foi menor em cães respondedores comparados aos não respondedores após a última prova de carga ( $p = 0,002$ ), porém manteve-se dentro dos valores de referência para a espécie ( $\geq 95\%$ ) (Tabela 4). O IP foi menor nos animais respondedores em comparação aos não respondedores tanto antes ( $p =$

0,007) quanto após ( $p = 0,026$ ) a prova de carga. A  $C_{stat}$  diminuiu após a expansão volêmica nos cães respondedores ( $p < 0,0001$ ) e não respondedores ( $p = 0,0005$ ) (Tabela 4). Para os demais parâmetros avaliados ( $ET_{ISO}$ ,  $PaCO_2$ ,  $EVLWI_{TPTD}$ ,  $f_R$ ,  $V_T$ , e  $P_{plat}$ ) não houve diferença significativa entre grupos, bem como em relação ao tempo.

**Tabela 4.** Variáveis (média  $\pm$  desvio padrão) registradas antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em respondedores ( $n = 21$ ) e não respondedores ( $n = 18$ ) à expansão volêmica.

| Variável                                 | Grupo             | Desafio volêmico           |                            |
|--|-------------------|----------------------------|----------------------------|
|  |                   | Antes                      | Depois                     |
| $ET_{iso}$ (vol%)                        | Respondedores     | 1,29 $\pm$ 0,14            | 1,28 $\pm$ 0,14            |
|  | Não respondedores | 1,28 $\pm$ 0,15            | 1,28 $\pm$ 0,14            |
| $PaCO_2$ (mmHg)                          | Respondedores     | 40 $\pm$ 3 (5,3 $\pm$ 0,4) | 40 $\pm$ 3 (5,3 $\pm$ 0,4) |
|  | Não respondedores | 40 $\pm$ 2 (5,3 $\pm$ 0,3) | 39 $\pm$ 2 (5,2 $\pm$ 0,3) |
| $SpO_2$ (%)                              | Respondedores     | 97 $\pm$ 1                 | 97 $\pm$ 2†                |
|  | Não respondedores | 98 $\pm$ 1                 | 98 $\pm$ 1                 |
| IP (%)                                   | Respondedores     | 2,6 $\pm$ 1,8†             | 3,3 $\pm$ 2†               |
|  | Não respondedores | 4,9 $\pm$ 2,5              | 5,2 $\pm$ 3,1              |
| $EVLWI_{TPTD}$ (mL/kg)                   | Respondedores     | 10,6 $\pm$ 3,0             | 10,2 $\pm$ 2,7             |
|  | Não respondedores | 8,9 $\pm$ 1,7              | 9,1 $\pm$ 1,8              |
| $f_R$ (resp/min)                         | Respondedores     | 12 $\pm$ 3                 | 12 $\pm$ 3                 |
|  | Não respondedores | 13 $\pm$ 3                 | 13 $\pm$ 3                 |
| $V_T$ (mL/kg)                            | Respondedores     | 11,7 $\pm$ 0,6             | 11,6 $\pm$ 0,5             |
|  | Não respondedores | 11,8 $\pm$ 0,3             | 11,7 $\pm$ 0,4             |
| $P_{plat}$ (cmH <sub>2</sub> O)          | Respondedores     | 9 $\pm$ 2                  | 9 $\pm$ 2                  |
|  | Não respondedores | 9 $\pm$ 2                  | 9 $\pm$ 2                  |
| $C_{stat}$<br>(mL/cmH <sub>2</sub> O/kg) | Respondedores     | 1,50 $\pm$ 0,31            | 1,43 $\pm$ 0,29*           |
|  | Não respondedores | 1,57 $\pm$ 0,30            | 1,51 $\pm$ 0,30*           |

\* Diferença significativa em relação ao tempo, antes e após o desafio volêmico ( $p < 0,05$ ).

† Diferença significativa entre indivíduos respondedores e não respondedores ao desafio volêmico ( $p < 0,05$ ).

$ET_{ISO}$ , fração expirada de isoflurano, em %;  $PaCO_2$ , pressão parcial de gás carbônico;  $SpO_2$ , saturação de oxigênio na hemoglobina mensurada através de oximetria de pulso; IP, índice de perfusão mensurado através da oximetria de pulso;  $EVLWI_{TPTD}$ , índice de água extravascular pulmonar mensurada através da termodiluição transpulmonar;  $f_R$ , frequência respiratória;  $V_T$ , volume corrente expirado;  $P_{plat}$ , pressão de platô inspiratório;  $C_{stat}$ , complacência estática.

## Efeitos da expansão de volume nas variáveis hemodinâmicas, no hematócrito e na proteína plasmática total

A FC aumentou após a expansão volêmica em respondedores ( $p = 0,01$ ) e não respondedores ( $p = 0,04$ ) (Tabela 5). O  $IC_{TDP}$  registrado antes da prova de carga foi menor em respondedores em comparação aos não respondedores ( $p < 0,0001$ ). Em ambos os grupos, o  $IC_{TDP}$  aumentou após à expansão de volume ( $p < 0,0001$ ). A PAM diminuiu após a prova de carga apenas no grupo de respondedores ( $p = 0,0072$ ). O IRVS foi maior nos respondedores antes da prova de carga ( $p = 0,0001$ ). Após a prova de carga, o IRVS diminuiu em ambos os grupos (respondedores  $p < 0,0001$  e não respondedores  $p = 0,0002$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5.** Variáveis hemodinâmicas, hematócrito e proteína plasmática total (média  $\pm$  desvio padrão) registrados antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20 mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em respondedores ( $n = 21$ ) e não respondedores ( $n = 18$ ) à expansão volêmica.

| Variável   | Grupo             | Desafio volêmico |                  |
|--|-------------------|------------------|------------------|
|  |                   | Antes            | Depois           |
| FC (bat/min)                                       | Respondedores     | 90 $\pm$ 14      | 96 $\pm$ 16*     |
|  | Não respondedores | 97 $\pm$ 16      | 103 $\pm$ 19*    |
| $IC_{TDP}$ (L/min/m <sup>2</sup> )                 | Respondedores     | 2,89 $\pm$ 0,47† | 4,09 $\pm$ 0,69* |
|  | Não respondedores | 3,99 $\pm$ 0,66  | 4,47 $\pm$ 0,89* |
| PAM (mmHg)   | Respondedores     | 70 $\pm$ 12      | 66 $\pm$ 12*     |
|  | Não respondedores | 65 $\pm$ 11      | 62 $\pm$ 10      |
| IRVS (dinas/seg/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> ) | Respondedores     | 1965 $\pm$ 559†  | 1258 $\pm$ 424*  |
|  | Não respondedores | 1406 $\pm$ 266   | 1192 $\pm$ 259*  |
| Hematócrito (%)                                    | Respondedores     | 34 $\pm$ 6†      | 28 $\pm$ 5*      |
|  | Não respondedores | 30 $\pm$ 3       | 29 $\pm$ 3*      |
| PPT (g/dL)   | Respondedores     | 5,6 $\pm$ 1,5†   | 4,9 $\pm$ 1,3†*  |
|  | Não respondedores | 4,3 $\pm$ 0,5    | 4,0 $\pm$ 0,5*   |

\* Diferença significativa em relação ao tempo, antes e após o desafio volêmico ( $p < 0,05$ ).

† Diferença significativa entre indivíduos respondedores e não respondedores ao desafio volêmico ( $p < 0,05$ ).

FC, frequência cardíaca;  $IC_{TDP}$ , índice cardíaco mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar; PAM, pressão arterial média; IRVS, índice de resistência vascular sistêmica; PPT, proteína plasmática total.

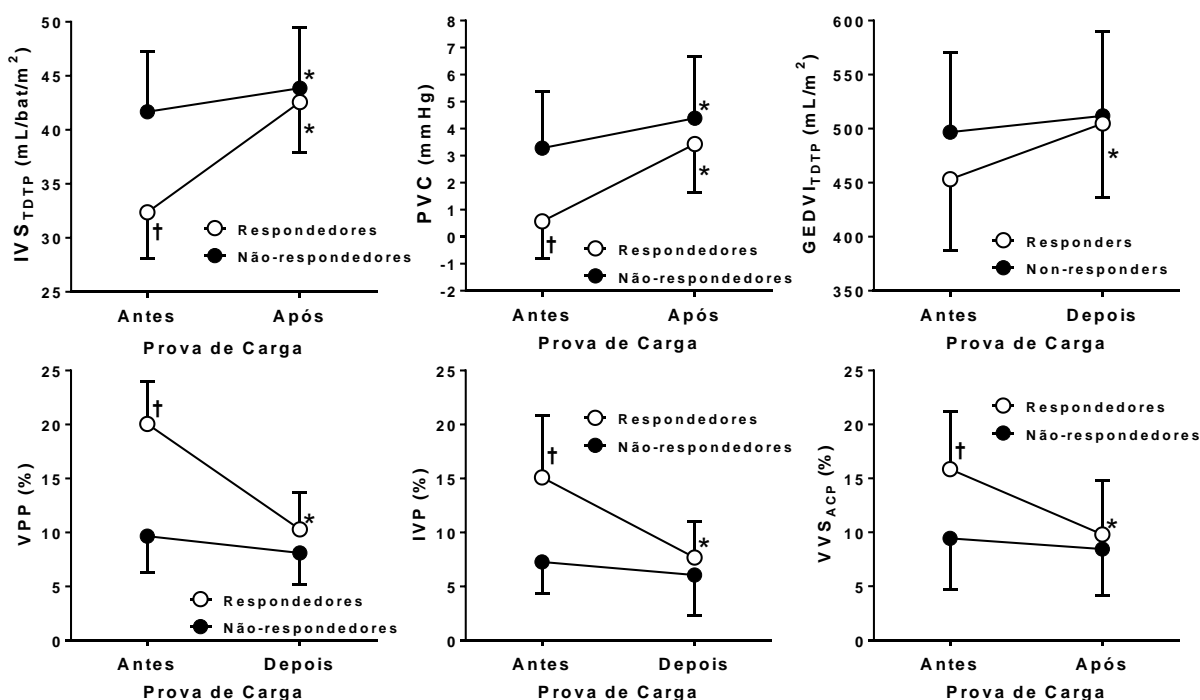
O hematócrito foi maior nos respondedores comparado aos não respondedores antes da prova de carga ( $p = 0,033$ ; Tabela 5). A expansão volêmica diminuiu o hematócrito em ambos os grupos (respondedores  $p < 0,0001$  e não

respondedores  $p = 0,015$ ). A PPT foi maior nos respondedores antes ( $p = 0,0007$ ) e após ( $p = 0,034$ ) da última prova de carga. A expansão de volume reduziu a PPT em ambos os grupos (respondedores  $p < 0,0001$ ; não respondedores  $p = 0,0015$ ) (Tabela 5).

### **Efeitos da expansão de volume no índice de volume sistólico ( $IVS_{TDTP}$ ) e índices de pré-carga**

Antes do último desafio volêmico, o  $IVS_{TDTP}$  e a PVC foram menores nos animais respondedores em comparação aos não respondedores ( $p < 0,0001$ ). O  $IVS_{TDTP}$  e a PVC aumentaram após a expansão volêmica tanto nos respondedores ( $IVS_{TDTP}$ , PVC  $p = 0,0001$ ) quanto nos não respondedores ( $IVS_{TDTP}$   $p = 0,0015$ ; PVC  $p = 0,0001$ ). O  $GEDVI_{TDTP}$  aumentou após a prova de carga apenas no grupo de respondedores ( $p < 0,0001$ ) (Figura 15).

A VPP, o IVP e a  $VVS_{ACP}$  foram significativamente maiores nos respondedores quando comparado aos não respondedores antes da prova de carga ( $p < 0,0001-0,0002$ ; Figura 15). A expansão de volume diminuiu a VPP, IVP e  $VVS_{ACP}$  apenas no grupo de respondedores ( $p < 0,0001$ ).



**Figura 15.** Índice de volume sistólico, índices dinâmicos e estáticos de pré-carga registrados antes e após a última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20 mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados que foram respondedores ( $n = 21$ ) e não respondedores ( $n = 18$ ) à expansão volêmica.

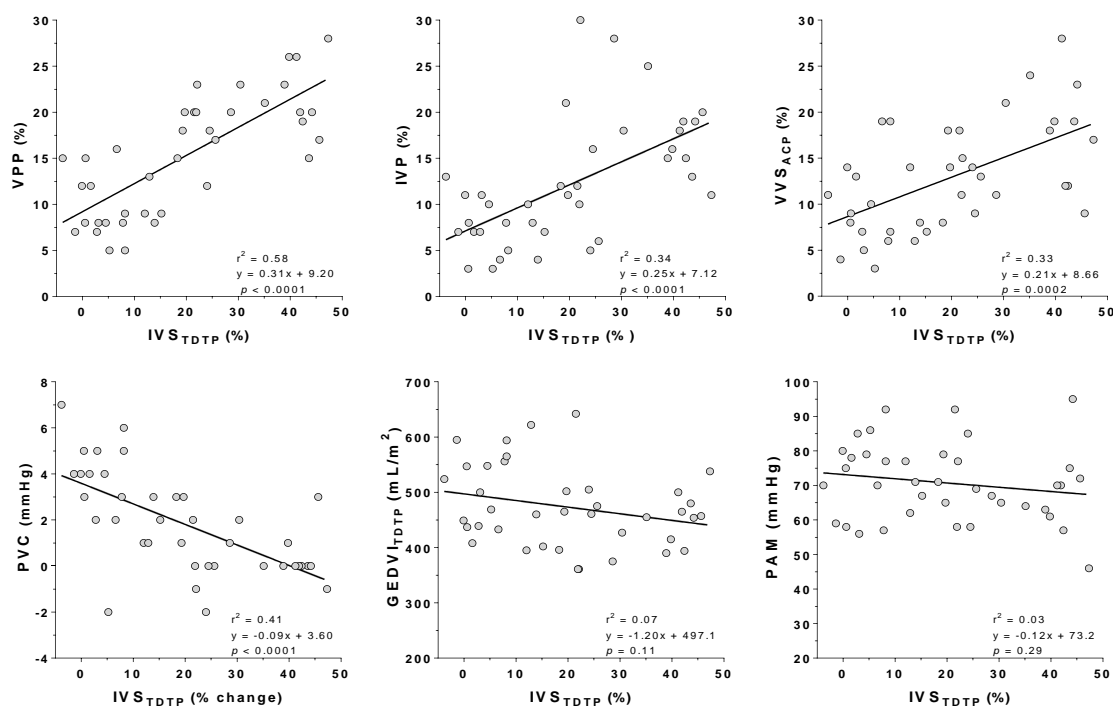
\* Diferença significativa em relação ao tempo observado antes da última prova de carga ( $p < 0,05$ ).

† Diferença significativa entre respondedores e não respondedores a prova de carga ( $p < 0,05$ ).

IVS<sub>TDTP</sub>, índice de volume sistólico mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar; PVC, pressão venosa central; GEDVI<sub>TDTP</sub>, índice do volume diastólico final global mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar; VPP, variação da pressão de pulso; IVP, índice de variabilidade pletismográfica; VVS<sub>ACP</sub>, variação do volume sistólico mensurado pelo método de análise de contorno de pulso.

### Índices dinâmicos e estáticos de pré-carga para quantificar a resposta à expansão de volume

A VPP, IVP e VVS<sub>ACP</sub> registradas antes da última prova de carga (dados agrupados de ambos dos grupos) demonstraram correlação linear positiva com as mudanças percentuais no IVS<sub>TDTP</sub> induzidas pela expansão volêmica ( $p < 0,0001$ - $0,0002$ ) (Figura 16). Houve correlação linear negativa entre os valores de PVC registrados antes da prova de carga e as mudanças percentuais no IVS<sub>TDTP</sub> ( $p < 0,0001$ ). Não houve correlação significativa entre o GEDVI<sub>TDTP</sub> e PAM com as mudanças percentuais no IVS<sub>TDTP</sub> (GEDVI<sub>TDTP</sub>  $p = 0,11$ ; PAM  $p = 0,29$ ). O coeficiente de determinação ( $r^2$ ) mostrou que a VPP apresentou correlação mais forte com as mudanças percentuais no IVS<sub>TDTP</sub> ( $r^2 = 0,58$ ) quando comparada com o IVP ( $r^2 = 0,34$ ), a VVS<sub>ACP</sub> ( $r^2 = 0,33$ ) e a PVC ( $r^2 = 0,41$ ).

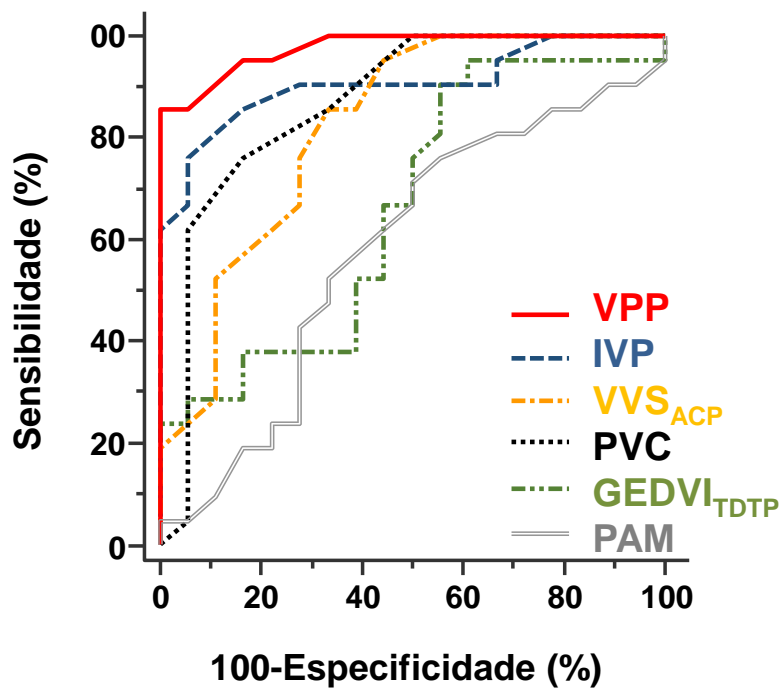


**Figura 16.** Relação entre os índices dinâmicos (VPP, IVP, VVS<sub>ACP</sub>) e estáticos (PVC e GEDVI<sub>TDTP</sub>) de pré-carga registrados antes da prova de carga e as alterações percentuais no IVS<sub>TDTP</sub> induzidas pela expansão volêmica em cães respondedores e não respondedores à expansão de volume (n=39, dados agrupados para ambos os grupos). A pressão arterial média (PAM) foi incluída para comparação. Os valores de coeficiente de determinação ( $r^2$ ), equação da reta de regressão e o valor de p para a inclinação da reta são reportados.

IVS<sub>TDTP</sub>, índice de volume sistólico mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar; VPP, variação da pressão de pulso; IVP, índice de variabilidade pletismográfica; VVS<sub>ACP</sub>, variação do volume sistólico mensurado pelo método de análise de contorno de pulso; PVC, pressão venosa central; GEDVI<sub>TDTP</sub>, índice do volume diastólico final global mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar; PAM, pressão arterial média.

### Habilidade dos índices dinâmicos e estáticos de pré-carga para prever a fluido-responsividade

A AUROC da VPP foi significativamente maior quando comparada com a AUROC da VVS<sub>ACP</sub> ( $p = 0,0218$ ) e do GEDVI<sub>TDTP</sub> ( $p = 0,0004$ ) (Figura 17 e Tabela 6). A AUROC do IVP e da PVC foi maior que a AUROC do GEDVI<sub>TDTP</sub> ( $p = 0,012$  e  $p = 0,042$ , respectivamente). A AUROC da PAM foi significativamente menor que a AUROC da VPP ( $p < 0,0001$ ), IVP ( $p < 0,0012$ ) e PVC (0,0167). A AUROC da VPP, IVP, VVS<sub>ACP</sub> e PVC foram significativamente diferentes da AUROC = 0,5. A AUROC do GEDVI<sub>TDTP</sub> e da PAM não diferiram de 0,5, ou seja, não demonstraram valor preditivo.



**Figura 17.** Áreas sob as curvas de características de operação do receptor (AUROC) dos índices dinâmicos e estáticos de pré-carga para prever a fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica ( $n=39$ ). A pressão arterial média (PAM) foi incluída para comparação.

VPP, variação da pressão de pulso; IVP, índice de variabilidade pletoelastográfica; VVS<sub>ACP</sub>, variação do volume sistólico mensurada pelo método de análise de contorno de pulso; PVC, pressão venosa central; GEDVI<sub>TDTP</sub>, índice do volume diastólico final global mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar.

**Tabela 6.** Comparação dos índices dinâmicos e estáticos de pré-carga para predição da fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica ( $n = 39$ ) de acordo com o melhor valor de corte do índice de *Youden* e o intervalo da zona de incerteza diagnóstica ("gray zone"). A pressão arterial média (PAM) foi adicionada para comparação.

| Variáveis            | AUROC (95% IC)                       | Valor <i>p</i> para AUROC = 0,5 | Melhor valor de corte     | Especificidade (95% IC) | Sensibilidade (95% IC) | "Gray zone"                  | % Animais dentro da "gray zone" |
|----------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| VPP                  | 0,976 <sup>a</sup><br>(0,941–1,0)    | <0,0001                         | >16%                      | 100%<br>(82–100%)       | 86%<br>(74–97%)        | 15-16%                       | 13                              |
| IVP                  | 0,906 <sup>ab</sup><br>(0,808–1,0)   | <0,0001                         | >11%                      | 94%<br>(73–100%)        | 76%<br>(53–92%)        | 10–13%                       | 28                              |
| VVS <sub>ACP</sub>   | 0,821 <sup>bc</sup><br>(0,685–0,958) | <0,0001                         | >10%                      | 67%<br>(41–87%)         | 86%<br>(64–97%)        | 8,6–<br>18,1%                | 51                              |
| PVC                  | 0,868 <sup>ab</sup><br>(0,744–0,991) | <0,0001                         | ≤1<br>mmHg                | 83%<br>(59–96%)         | 76%<br>(53–92%)        | 0–3<br>mmHg                  | 67                              |
| GEDVI <sub>TDP</sub> | 0,660 <sup>c</sup><br>(0,482–0,838)  | 0,078                           | ≤505<br>mL m <sup>2</sup> | 44%<br>(22–69%)         | 91%<br>(70–99%)        | 394–538<br>mL/m <sup>2</sup> | 69                              |
| PAM                  | 0,581 <sup>c</sup><br>(0,393–0,768)  | 0,399                           | ≤72<br>mmHg               | 50%<br>(26–74%)         | 71%<br>(48–89%)        | 56,8–<br>84,5<br>mmHg        | 74                              |

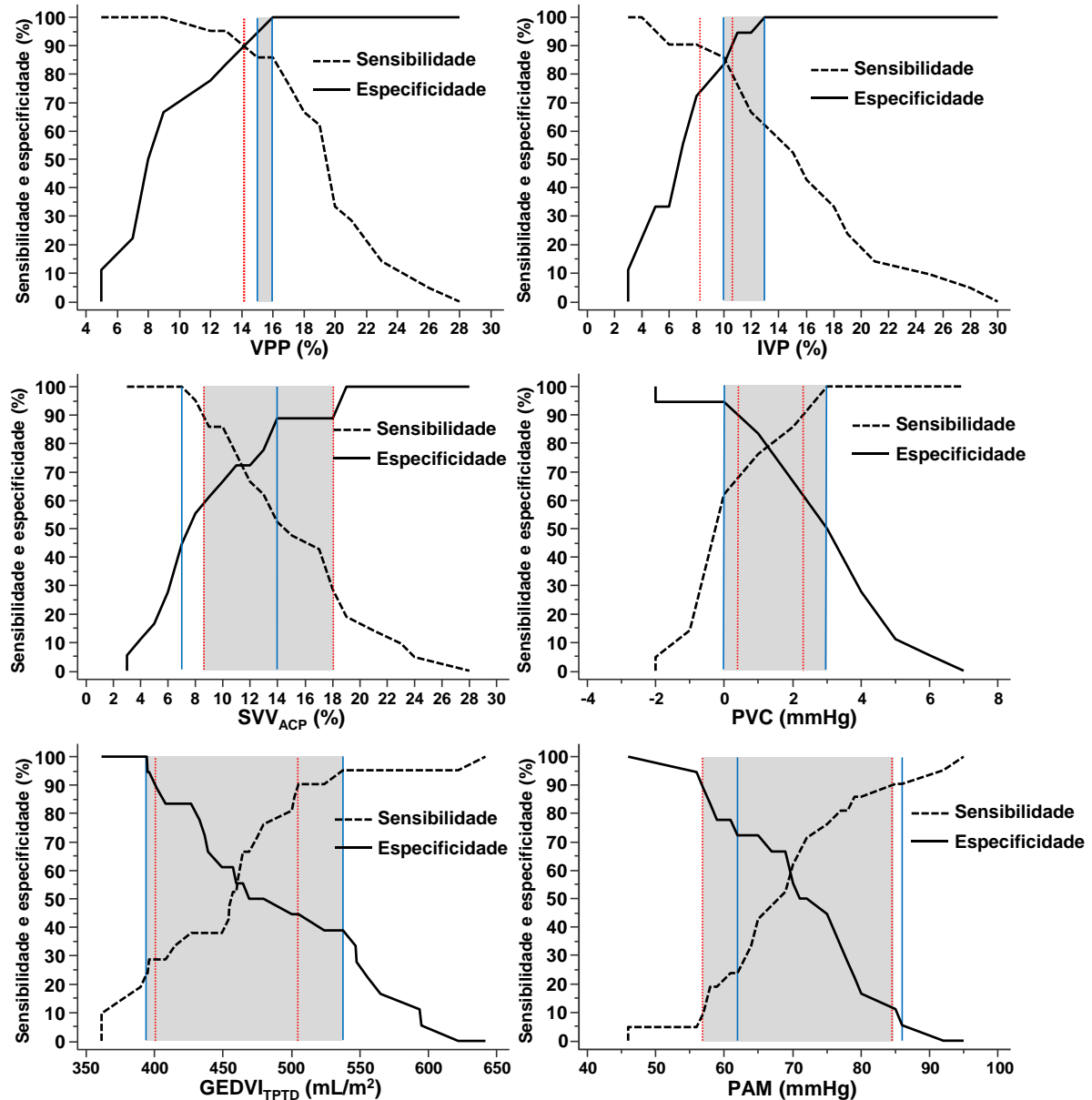
Valores das áreas sob a curvas de características de operação do receptor (AUROC) seguidos por letras diferentes (a,b,c), são significativamente diferentes entre si ( $p < 0,05$ ).

VPP, variação da pressão de pulso; IVP, índice de variabilidade pletismográfica; VVS<sub>ACP</sub>, variação do volume sistólico mensurado pelo método de análise de contorno de pulso; PVC, pressão venosa central; GEDVI<sub>TDP</sub>, índice do volume diastólico final global mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar.

### Acurácia diagnóstica dos índices dinâmicos e estáticos de pré-carga

Para os índices dinâmicos de pré-carga, a VPP, seguida pelo IVP, apresentaram os limites da "gray zone" mais estreitos, contendo menos indivíduos dentro da zona de incerteza diagnóstica (Figura 18 e Tabela 6). Em contraste, a VVS<sub>ACP</sub>, apresentou zona de incerteza diagnóstica relativamente ampla, contendo aproximadamente 50% dos animais. A PVC e o GEDVI<sub>TDP</sub>, mostraram acurácia diagnóstica pobre para a fluido-responsividade, e aproximadamente dois terços da população estavam contidos na zona de incerteza diagnóstica.





**Figura 18.** Sensibilidade (taxa de positivos verdadeiros) e especificidade (taxa de negativos verdadeiros) de acordo com o valor de corte dos índices dinâmicos e estáticos de pré-carga, bem como de pressão arterial média (PAM), utilizados para prever a fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica ( $n=39$ ).

As linhas vermelhas tracejadas representam os limites do valor de corte que não permitem 10% de tolerância diagnóstica (sensibilidade  $<90\%$  e especificidade  $<90\%$ ) da população original. As linhas azuis sólidas representam os intervalos de confiança de 95% do índice de Youden, calculados a partir da população "bootstrap" (1.000 re-amostragens com reposição da população original). O maior intervalo foi escolhido como a "gray zone" (sombreamento cinza).

VPP, variação da pressão de pulso; IVP, índice de variabilidade pleto-métrica; VVS<sub>ACP</sub>, variação do volume sistólico mensurado pelo método de análise de contorno de pulso; PVC, pressão venosa central; GEDVI<sub>TPTD</sub>, índice do volume diastólico final global mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar.

## 6.DISCUSSÃO

Os resultados observados no presente estudo demonstram que a VPP e o IVP são índices úteis para prever a FR em cães saudáveis anestesiados sob ventilação mecânica. No entanto, a VPP demonstrou melhor habilidade preditiva em diferenciar indivíduos respondedores à expansão de volume, em comparação ao IVP, uma vez que a VPP apresentou uma AUROC discretamente maior e uma zona de incerteza diagnóstica mais estreita, com menor percentagem de indivíduos dentro da “gray zone”. Um outro achado que favorece o emprego VPP como método padrão para predição da FR foi a correlação positiva mais forte com as mudanças percentuais no  $IVS_{TDTP}$  induzidas pela expansão de volume ( $r^2 = 0,58$ ), em comparação a correlação de outros índices de pré-carga com as mudanças percentuais no  $IVS_{TDTP}$ . Essa correlação sugere que pode-se antecipar que haverá um maior aumento no  $VS/IVS$  em resposta ao desafio volêmico caso se observem valores VPP maiores/mais elevados em cães anestesiados sob ventilação controlada a volume.

Os biomarcadores são considerados excelentes e bons preditores quando o limite inferior do  $IC_{95\%}$  da AUROC é maior que 0,90 e maior que 0,75, respectivamente (Mallat et al., 2015; Ray et al., 2010). Enquanto a VPP e o IVP mostraram respectivamente, habilidade preditiva excelente e boa, de acordo com este critério, a  $VVS_{ACP}$  resultou em habilidade pobre para discriminar indivíduos respondedores e não respondedores à expansão de volume (limite inferior do  $IC_{95\%}$  da AUROC menor que 0,75). Além disso, a  $VVS_{ACP}$  foi inacurada na predição da FR, apresentando zona de incerteza diagnóstica relativamente ampla, contendo aproximadamente 50% da população. Os valores de  $VVS_{ACP}$  são calculados a partir de estimativas do VS a cada batimento cardíaco, com base na análise do contorno de pulso arterial, após a calibração inicial do DC por meio da técnica de TDTP (Litton & Morgan, 2012). Apesar da razão pela qual a  $VVS_{ACP}$  ter apresentado relativa inacurácia diagnóstica nos cães no presente estudo não ser clara, este resultado pode estar relacionado ao grande número de pressuposições envolvidas no algoritmo empregado para estimar em tempo real o  $VS/DC$  a partir da onda de pressão arterial invasiva.

Embora o  $GEDVI_{TDTP}$  tenha sido considerado índice estático de pré-carga superior a PVC em humanos (Michard et al., 2003), o mesmo foi incapaz de prever a FR no presente estudo (AUROC não diferiu de 0,5). Este achado está em

consonância com estudos prévios em humanos mostrando que  $GEDVI_{TDTP}$  não apresenta habilidade de prever a FR (Marik et al., 2009). Não obstante, o limite inferior do  $IC_{95\%}$  da AUROC obtido para a PVC (0,744) foi próximo ao limite inferior (0,75-0,90) para biomarcadores com boa habilidade preditiva (Ray et al., 2010). Estes achados foram inesperados, quando comparados aos resultados de estudos clínicos em humanos, onde observou-se que a PVC não apresenta habilidade de prever a FR (AUROC = 0,5) (Marik et al., 2009; Marik & Cavallazzi, 2013). No entanto, contrastando com as observações baseadas na análise da AUROC, os intervalos da zona de incerteza diagnóstica da PVC demonstraram acurácia diagnóstica pobre, com apenas 33% da população fora dos intervalos da “gray zone”.

Os valores de corte do VPP e o IVP para predição da FR (VPP >16%; IVP >11%) encontram-se próximos aos valores de corte relatados previamente em cães anestesiados (VPP ≥15%–16%, IVP ≥12%) (Endo et al., 2017; Fantoni et al., 2017). Contudo, a aplicabilidade clínica do valor de corte calculado pelo índice de *Youden* pode ser limitada, por considerar apenas uma resposta binária (por exemplo, indivíduos respondedores ou não respondedores ao desafio volêmico). Há uma faixa de valores em que a habilidade diagnóstica de um teste é inconclusiva (“gray zone”) devido a elevada probabilidade de resultados falso positivos e/ou falso negativos (Biais et al., 2017; Cannesson et al., 2011). Portanto, os intervalos da zona de incerteza diagnóstica seriam clinicamente mais relevantes do que o valor de corte calculado pelo índice de *Youden*, uma vez que a “gray zone” permite identificar quais indivíduos apresentam elevada probabilidade de serem de fato respondedores ou não respondedores ao desafio volêmico (Cannesson et al., 2011). Com base nessa metodologia, o presente estudo demonstrou que a VPP foi superior na predição da FR quando comparada aos outros índices de pré-carga por apresentar “gray zone” mais estreita, permitindo prever a FR com elevada sensibilidade (baixo índice de falsos negativos) e especificidade (baixo índice de falsos positivos), em aproximadamente 90% da população.

A excelente acurácia diagnóstica da VPP em cães obtida no presente estudo, representada por uma (“gray zone”) estreita, pode ser explicada pelo rigoroso controle dos fatores de confusão, responsáveis pelo aumento na presença de indivíduos falsos positivos e/ou falsos negativos (Michard et al., 2015), como por exemplo: 1) minimização de irregularidades no ritmo cardíaco com a administração

de atropina na medicação pré-anestésica, visando prevenir possíveis bradiarritmias induzidas pelo opioide (morfina), que poderiam resultar em variações nas ondas de pulso arterial e de pletismografias, conseqüentemente, mudanças artificiais nos índices dinâmicos de pré-carga; 2) ventilação mecânica com volume corrente constante (12 mL/kg) e ausência de esforços respiratórios espontâneos; e 3) utilização de método de mensuração do DC (termodiluição transpulmonar) com precisão adequada para identificar indivíduos respondedores verdadeiros à expansão de volume. No entanto, o controle destas variáveis pode não representar a realidade clínica dos pacientes que necessitam de um índice guia para a reposição volêmica perioperatória.

O  $V_T$  utilizado foi superior às recomendações gerais durante a ventilação mecânica em humanos anestesiados (6-8 mL/kg) (Hans et al., 2009). No entanto, o  $V_T$  não foi excessivamente elevado ou baixo pois a VPP apresentou elevada acurácia preditiva da FR em cães (quase 90% da população do estudo fora da "gray zone"). O uso de  $V_T$  excessivamente elevado, pode induzir maiores oscilações do VS, aumentando número de indivíduos falso positivos preditos pelos índices dinâmicos de pré-carga (Kim & Pinsky, 2008). Por outro lado, na ventilação com  $V_T$  excessivamente baixo, ocorre menor oscilação do VS e, conseqüentemente, os índices dinâmicos de pré-carga podem se apresentar artificialmente abaixo do limiar de corte para predição da FR, ocasionando em resultados falso negativos (Kim & Pinsky, 2008; Min et al., 2017). Em humanos, a VPP falhou em predizer a FR durante a ventilação mecânica com  $V_T$  reduzido. Por outro lado, a VPP se elevou quando o  $V_T$  foi incrementado de 8 para 12 mL/kg antes da prova de carga, permitindo uma boa acurácia na precisão da FR com o emprego da VPP (Min et al., 2017). Visto que, na espécie canina, não se tem demonstrado quais seriam os menores valores de  $V_T$  que ainda permitem predição acurada da FR pelos índices dinâmicos de pré-carga, pode-se esperar que o ajuste do  $V_T$  em 12 mL/kg (baseado no peso corporal ideal) seja adequado para avaliar FR com o VPP e IVP em cães anestesiados sem injúrias pulmonares.

No presente estudo, o  $V_T$  ajustado com 12 mL/kg, associado a utilização de pausa inspiratória prolongada, de 40%, e tempo inspiratório relativamente longo (relação inspiração:expiração 1:1,5), provavelmente resultaram em reduções mais prolongadas do fluxo sanguíneo na veia cava e aumento na pós-carga do ventrículo direito (compressão dos capilares pulmonares) durante cada ciclo respiratório

(Michard, 2005). Essas configurações do ventilador poderiam ter aumentado a VPP para valores que não refletem verdadeiramente a FR e aumentando a ocorrência de falsos positivos, devido a maiores oscilações do VS durante a ventilação com pressão positiva. Entretanto, o tempo inspiratório e /pausa inspiratória relativamente longos provavelmente maximizaram as oscilações no VS induzidas pela ventilação mecânica, favorecendo a predição da FR da VPP com alta especificidade (baixa taxa de falsos positivos).

Um bolus com volume relativamente elevado de SRL (20 mL/kg durante 15 minutos) foi escolhido como desafio volêmico neste estudo. Enquanto um único bolus pareceu não resultar em efeitos adversos importantes, a administração de dois bolus (volume cumulativo total de SRL de 40 mL/kg) aumentou significativamente a incidência de edema periférico observado no período pós-operatório. Considerando que todos os animais responderam a primeira prova de carga (aumento  $>15\%$  do  $IVS_{TDTP}$ ), um segundo bolus foi necessário para obter indivíduos não respondedores ao desafio volêmico e assim avaliar a predição da FR com base nos índices dinâmicos de pré-carga. Contrastando com os resultados observados, uma população mista de respondedores (76%) e não respondedores (24%) foi observada após uma única prova de carga em outro estudo avaliando a FR em cães (Fantoni et al., 2017). No referido estudo, os respondedores foram classificados como indivíduos nos quais o DC apresentou aumento  $\geq 15\%$  após um desafio volêmico menor (SRL 15 mL/kg durante 15 minutos) (Fantoni et al., 2017). Diferenças na proporção de respondedores e não respondedores após a prova de carga, também podem ser explicadas pelo emprego de diferentes métodos de mensuração do DC [eco-doppler cardiografia transesofágica no estudo de Fantoni e colaboradores (2017) *versus* termodiluição transpulmonar no presente estudo. Outro estudo que avaliou a FR em cães definiu os indivíduos respondedores como aqueles nos quais observou-se aumento  $\geq 10\%$  do VS por meio da técnica de Doppler transesofágico (Drozdzyńska et al., 2018).

Um importante aspecto a ser considerado ao avaliar a FR é a necessidade de que um método de mensuração do DC/VS apresente precisão adequada para detectar as alterações no DC/VS induzidas pelo desafio volêmico. No presente estudo, a LSC de três curvas consecutivas de termodiluição apresentou precisão adequada para detectar incrementos no  $IVS_{TDTP} >15\%$ . A precisão de medidas em triplicata do  $IC_{TDTP}$  (LSC 5%) foi significativamente maior que a precisão do  $IVS_{TDTP}$

(LSC 2%), provavelmente porque a pequena variação na FC durante o tempo de obtenção das três curvas de TDTP resultou em pequenas oscilações no DC. A precisão obtida para medidas em triplicata do  $IC_{TDTP}$  no presente estudo, foi melhor que a precisão obtida para a mensuração do DC por meio da TDTP após a administração de três bolus de 15 mL de solução resfriada (LSC = 12%) em humanos (Monnet et al., 2011). Uma das possíveis causas para a melhor precisão do  $IC_{TDTP}$  no presente estudo, pode ser atribuída à seleção das três medidas sequenciais de DC mais próximas entre si, em contraste com Monnet e colaboradores (2017), os quais calcularam o DC a partir da média de três bolus sequenciais de solução salina resfriada, independentemente da sua proximidade numérica.

Além disso, a validação do método de mensuração do DC/VS utilizado para identificar indivíduos respondedores ou não à expansão de volume é desejável. Com o emprego da técnica de termodiluição, a temperatura e o volume do bolus da solução injetada influenciam diretamente a precisão dos valores de DC obtidos (Nishikawa & Dohi, 1993). O volume (5 mL) e a temperatura do indicador térmico ( $<5^{\circ}\text{C}$ ) utilizados no presente estudo apresentaram concordância e habilidade em detectar mudanças no DC aceitáveis entre a termodiluição transpulmonar e pulmonar (Garofalo et al. 2016). Embora, quando comparado ao volume menor (5 mL), o uso do volume de 10 mL de indicador térmico possa resultar em melhor concordância/habilidade de detectar tendências entre a termodiluição transpulmonar e pulmonar (Garofalo et al., 2016), o volume de 5 mL foi escolhido no presente estudo para reduzir a quantidade total de fluido administrado aos animais e minimizar a possível ocorrência de efeitos adversos associados ao excesso de volume infundido.

O presente estudo demonstrou que cães normovolêmicos submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos estão geralmente posicionados na porção ascendente (zona de pré-carga dependência) da curva de Frank-Starling, pois o  $IVS_{TDTP}$  se elevou consistentemente [30% (18–71%)] em todos os animais ( $n = 39$ ) após a primeira prova de carga. Após o primeiro bolus de fluido, os animais se posicionaram próximos da porção achatada da curva de Frank-Starling, uma vez que a o aumento do  $IVS_{TPTD}$  em resposta a segunda prova de carga foi minimizado [4% (-5–15%)]. Estas observações confirmam o conceito de que indivíduos respondedores a expansão volêmica não necessariamente encontram-se

hipovolêmicos (Michard, 2005; Michard et al., 2007). Portanto, antes da administração de um desafio volêmico, o benefício potencial do aumento do DC e/ou VS em cada animal deve ser avaliado e, se for necessária, a expansão de volume pode ser guiada por índices dinâmicos de pré-carga (Michard 2005). Em pacientes com sinais de choque (hipotensão e aumento do lactato plasmático), a VPP e o IVP podem ser guias úteis para a reposição de volume (Klein et al., 2016). Portanto, um aumento da VPP e/ou do IVP acima do limite superior da “gray zone” (VPP >16% e IVP >13%), associado a hipotensão causada por hemorragia transoperatória, pode justificar a administração de fluido com o intuito de reduzir a VPP e IVP para valores abaixo do limite inferior da “gray zone” (VPP <15% e IVP <10%).

No presente estudo, a FC aumentou após a expansão volêmica em respondedores e não respondedores. Esta elevação pode ser atribuída ao “reflexo de Bainbridge”, também chamado de “reflexo atrial”, que descreve um reflexo compensatório de aumento da FC após o aumento da pré-carga. O cientista Sir Arthur Bainbridge, após um experimento em cães anestesiados, testando a resposta hemodinâmica à diferentes taxas e temperaturas de solução salina fisiológica, mensurando parâmetros, como a pressão venosa, frequência de pulso e pressão arterial, concluiu que a taquicardia induzida nos experimentos foi de natureza reflexa (Pakkam & Brown, 2019). Este mecanismo pode ser explicado quando um incremento na PVC ocorre, levando a distensão do átrio. Os receptores que detectam essa distensão conduzem pelo sistema aferente neuronal, informações sensoriais do nervo vago para a medula oblonga. Por sua vez, o sistema eferente envia sinais inibitórios, reduzindo o tônus parassimpático levando a um aumento compensatório da FC. A compreensão deste mecanismo ajuda a entender as alterações hemodinâmicas decorrentes de aumentos da pré-carga cardíaca, em pacientes em diferentes cenários clínicos (Pakkam & Brown, 2019).

A avaliação da FR em cães saudáveis e normovolêmicos foi a maior limitação do estudo, visto que as respostas hemodinâmicas à expansão de volume nestes animais podem diferir das respostas observadas em pacientes gravemente enfermos. Por exemplo, a administração do desafio volêmico causou uma pequena, porém estatisticamente significativa, redução da PAM nos animais respondedores à expansão volêmica. Estes resultados contrastam com a resposta observada em cães com insuficiência circulatória (pressão arterial sistólica <90 mmHg), nos quais a administração de fluido resultou em aumento consistente da pressão arterial

(Silverstein et al., 2012). No presente estudo, apesar do aumento do IC, a resposta vasodilatadora à expansão de volume diminuiu a PAM em cães normovolêmicos, efeito que provavelmente não ocorreria em animais gravemente enfermos com hipotensão causada por hipovolemia, uma vez que a redução do VS/DC possivelmente seria a principal causa da hipotensão nesta população.

A prova de carga com volume relativamente elevado de SRL (20 mL/kg) também pode ser considerada como uma limitação. Foram necessários 2 bolus de SRL para identificação de indivíduos não respondedores (volume cumulativo de 40 mL/kg de SRL). Entretanto, nesta população de animais, a sobrecarga de fluido foi evidente na forma de edema da língua/lábios e quemose. Caso volumes menores fossem empregados como prova de carga, a identificação de indivíduos não respondedores poderia ser obtida com um menor volume cumulativo de SRL e a incidência de edema poderia ser menor. Vômito, edema facial, e secreção nasal foram descritos em cães durante a recuperação da anestesia com isoflurano após os animais terem recebido 60 mL/kg de cristalóide isotônico durante 1 hora (Valverde et al. 2012). Com o intuito de minimizar o risco de hipervolemia durante a fluidoterapia guiada por metas, prova de carga mínima (“mini-fluid challenge”) vem sendo proposta em humanos (Biais et al., 2017; Mallat et al., 2015; Müller et al., 2011). Com o emprego desta estratégia, a pré-carga é aumentada com um menor volume de fluido, administrado mais rapidamente, em comparação as volumes tradicionalmente empregados como desafio volêmico. Em humanos, uma prova de carga mínima de 100 mL de coloide sintético foi capaz de prever o aumento do fluxo aórtico mensurada através da ecocardiografia Doppler (um parâmetro substituto do VS), de maneira semelhante a avaliação da FR obtida por um volume de 500 mL de coloide (Müller et al., 2011). Em cães sob ventilação mecânica, uma prova de carga relativamente pequena (SRL 5 mL/kg durante 1 minuto) foi utilizada para avaliar a FR através do fluxo aórtico (Bucci et al., 2017). Embora uma prova de carga com menor quantidade de fluido (SRL 5 mL/kg) possa prever os efeitos de um bolus com maior volume de cristalóides no VS/IVS em cães, reduzindo o risco de sobrecarga de fluidos, este efeito ainda não foi comprovado em medicina veterinária.



## 7.CONCLUSÃO

A VPP possui acurácia diagnóstica superior em prever a FR em cães (zona de incerteza diagnóstica mais estreita contendo menor número de animais) quando comparada ao IVP,  $VVS_{ACP}$ , PVC e  $GEDVI_{TDTP}$ . Para fins práticos, em cães saudáveis anestesiados sob ventilação controlada a volume ( $V_T = 12$  mL/kg; pausa inspiratória 40%), a VPP mensurada na artéria femoral empregando-se o sistema PiCCO® deve prever de forma confiável quais animais serão respondedores à expansão volêmica [PPV acima do limite superior da “gray zone” (>16%)] e quais animais não serão respondedores à expansão volêmica [PPV abaixo do limite superior da “gray zone” (<15%)].

Na ausência de monitoração direta da pressão arterial, o IVP derivado da onda pletismográfica pode ser empregado para prever a FR com acurácia diagnóstica razoável em cães. Valores de IVP >13% (limite superior da “gray zone”) e <10% (limite inferior da “gray zone”) permitem, predição confiável da resposta à expansão volêmica.

Estudos futuros são recomendados para avaliar a predição da FR pelos índices dinâmicos de pré-carga em animais candidatos a receber fluidoterapia guiada por metas em situações clínicas (animais com sepse ou traumatizados) empregando-se provas de carga com volumes menores de cristaloides, com o intuito de reduzir o risco de complicações associadas a sobrecarga de volume (edema).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akobeng AK. (2007) Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr*, May,96(5):644-7.

Altman DG, Bland JM. (1994) Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ*. 1994 Jul 16;309(6948):188.

Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A et al. (2017) Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *CritCare Med* 45, 1538-1545.

Bendjelid K. (2008) The pulse oximetry plethysmographic curve revisited. *Curr Opin Crit Care*. 14:348-353.

Biais M, de Courson H, Lanchon R et al. (2017) Mini-fluid challenge of 100 ml of crystalloid predicts fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesiology* 127, 450-456.

Bucci M, Rabozzi R, Guglielmini C, Franci P (2017) Respiratory variation in aortic blood peak velocity and caudal vena cava diameter can predict fluid responsiveness in anaesthetised and mechanically ventilated dogs. *Vet J* 227, 30-35.

Burgueño MJ, García-Bastos, J González-Buitrago (1995) Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas *Med Clin (Barc)*, 104: 661-670.

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

Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P et al. (2008) Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth* 101, 200-206.

Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK et al. (2011) Assessing the diagnostic

accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a “gray zone” approach. *Anesthesiology* 115, 231-241.

Celeita-Rodríguez N, Teixeira-Neto FJ, Garofalo NA et al. (2019) Comparison of the diagnostic accuracy of dynamic and static preload indexes to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated, isoflurane anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg*, 4, 3. 276-288.

Chappell D, Jacob M. (2014) Role of the glycocalyx in fluid management: small things matter. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 28,3, 227–34.

Chu H, Wang Y, Sun Y, Wang G (2016) Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput* 30, 265-274.

Claude-Del Granado R, Mehta R (2016) Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephology*. 17:109.

Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S et al. (2012) Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified metaanalysis. *Anesth Analg* 114, 640-651.

Courson H, Ferrer L, Cane G et al. (2019) Evaluation of least significant changes of pulse contour analysis-derived parameters. *Ann. Intensive Care*, 9:116.

De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, et al. (2005) Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. 31:517-523.

DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44, 837-845.

Demidenko E. (2020) *Advances statistics with applications in R*. Capítulo 5, Preliminary data analysis and visualization. 1ra ed. Wiley.

Desgranges FP, Desebbe O, Ghazouani A, et al. (2011) Influence of the site of measurement on the ability of plethysmographic variability index to predict fluid responsiveness. *Br J Anaesth*.107:329-335.

Doherty M, Buggy J (2012) Intraoperative fluids: how much is too much?. *British Journal of Anaesthesia* 109 (1): 69–79.

Drozdzyńska MJ, Chang YM, Stanzani Ge et al (2018) Evaluation of the dynamic predictors of fluid responsiveness in dogs receiving goal-directed fluid therapy. *Vet Anaesth Analg* 45, 22-30.

Kumar A, R; Bunnell E; Habet, et al. (2004) Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *v. 31, n. 3, p., 691-699.*

Endo Y, Kawase K, Miyasho T et al. (2017) Plethysmography variability index for prediction of fluid responsiveness during graded haemorrhage and transfusion in sevoflurane-anaesthetized mechanically ventilated dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 1303-1312.

Fantoni DT, Ida KK, Gimenes AM et al. (2017) Pulse pressure variation as a guide for volume expansion in dogs undergoing orthopedic surgery. *Vet Anaesth Analg* 44, 710-718.

Garofalo NA, Teixeira-Neto FJ, Rodrigues JC et al. (2016) Comparison of transpulmonary thermodilution and calibrated pulse contour analysis with pulmonary artery thermodilution cardiac output measurements in anesthetized dogs. *JVet Intern Med* 30, 941e950.

Greiner M1, Sohr D, Göbel P. (1995) A modified ROC analysis for the selection of cut-off values and the definition of intermediate results of serodiagnostic tests. *J Immunol Methods*. 11;185(1):123-32.

Giraud R, Siegenthaler N, Merlani et al. (2017) Reproducibility of transpulmonary thermodilution cardiac output measurements in clinical practice: a systematic review. *J Clin Monit Comput*, 31:43–51.

Hamzaoui O, Scheerenb T, Teboul (2017) Norepinephrine in septic shock: when and how much?. *Curr Opin Crit Care*, 23:342–347.

Hans GA, Sottiaux TM, Lamy ML, Joris JL (2009) Ventilatory management during routine general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 26, 1-8.

Hert S. (2011) Assessment of Fluid Responsiveness Insights in a “Gray Zone”. *Anesthesiology*. V 115, 2.

Hofer C; Cannesson, M. (2011) Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. v. 49, p. 59-65.

Jozwiak M, Teboul JL, Monnet X (2015) Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Ann Intensive Care* 5, 38.

Jozwiak M, Mercado P, Teboul JL, et al (2019) What is the lowest change in cardiac output that transthoracic echocardiography can detect?. *Critical Care*, 23:116

Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL (2018) Pressure waveform analysis. *Anesth Analg* 126, 1930-1933.

Kim HK, Pinsky MR (2008) Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Crit Care Med* 36, 2858-2862.

Klein AV, Teixeira-Neto FJ, Garofalo NA et al. (2016) 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* 77, 280-287.

Litton E, Morgan M (2012) The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care* 40, 393-409.

Malbrain M, Regenmortel N, Saugel B (2018) Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann. Intensive Care*, 8:66.

Mallat J, Meddour M, Durville E et al. (2015) Decrease in pulse pressure and stroke volume variations after mini-fluid challenge accurately predicts fluid responsiveness. *Br J Anaesth* 115, 449-456.

Marik PE, Baram M, Vahid B. (2008) Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven maids. *Chest*, 134: 172-178.

Marik PE, Cavallazzi R (2013) Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 41, 1774-1781.

Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al (2009) Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 37, 2642-2647.

Marik PE, Monnet X, Teboul JL. (2011) Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care*, 1:1-9.

Metz C, Receiver Operating Characteristic Analysis: A Tool for the Quantitative Evaluation of Observer Performance and Imaging Systems. *J Am Coll Radiol*, 3:413-422.

Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 134–138.

Michard F (2005) Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 103, 419-428.

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

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

Michard F, Alaya S, Zarka V et al. (2003) Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 124, 1900-1908.

Michard F, Teboul JL. (2002) Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*.121:2000–8.

Min JJ, Gil NS, Lee JH et al. (2017) Predictor of fluid responsiveness in the 'grey zone': augmented pulse pressure variation through a temporary increase in tidal volume. *Br J Anaesth* 119, 50-56.

Monnet X, Teboul JL (2017) Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care* 21, 147.

Monnet X, Teboul JL (2018) Assessment of fluid responsiveness: recent advances. *Curr Opin Crit Care*, 24: 190-195.

Monnet X, Persichini R, Ktari M et al. (2011) Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care* 15, R204.

Müller L, Toumi M, Bousquet PJ et al. (2011) An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology* 115, 541-547.

Myatra SN, Monnet X, Teboul JL. (2017) Use of 'tidal volume challenge' to improve the reliability of pulse pressure variation. *Critical care*, 21:60.

Myatra SN, Prabu N, Divatia JV, et al. (2017) 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.* 45:415-421.

Nishikawa T, Dohi S (1993) Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth* 40, 142-153.

Pakkam M, Brown K. (2019). Physiology Bainbridge reflex. Creative Commons. StatPearls Publishing LLC.

Perel A, Pizov R, Coté S (1987) Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*. Oct, 67(4):498-502.

Pinsky MR, Payen D. (2005) Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care*, 9(6):566-72.

Ray P, Le Manach Y, Riou B, et al (2010) Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 112, 1023e1040.

Renner J, Cavus E, Meybohm P. (2008) Pulse pressure variation and stroke volume variation during different loading conditions in a paediatric animal model. *Acta Anaesth Scand* 52, 374–380.

Sakka SG, Reuter DA, Perel A (2012) The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput* 26, 347-353.

Silverstein DC, Kleiner J, Drobatz KJ (2012) Effectiveness of intravenous fluid resuscitation in the emergency room for treatment of hypotension in dogs: 35 cases (2000e2010). *J Vet Emerg Crit Care* 22, 666-673.

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



Thomovsky E, Brooks A. (2016) Fluid overload in small animal patients. Topics in Companion An Med. 31:94-99.

Valverde A, Gianotti G, Rioja-Garcia E, Hathway A (2012) Effects of high-volume, rapid-fluid therapy on cardiovascular function and hematological values during isoflurane-induced hypotension in healthy dogs. Can J Vet Res 76, 99-108.

Vos JJ, Poterman M, Salm PP, et al. (2015). Noninvasive pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness at multiple thresholds: a prospective observational study. Can J Anesth 62: 1153;1160.

Yamashita K, Nishiyama, Tomoki M (2008) The Effects of Vasodilation on Cardiac Output Measured by PiCCO. J of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 22, No 5 (October), pp 688-692.

**As referências foram apresentadas conforme as orientações do “Journal Veterinary Anaesthesia and analgesia ([www.vaajournal.org](http://www.vaajournal.org))”.**

## APÊNDICES

### Apêndice 1. Termo de consentimento livre e esclarecido



Protocolo do estudo: **“Emprego da variação da pressão de pulso (VPP), variação do volume sistólico (VVS) e do índice de variação pletismográfica (IVP) na predição da responsividade à fluidoterapia em cães anestesiados”**, sob responsabilidade do Profº Drº Francisco José Teixeira Neto.

Os animais serão sedados com morfina pela via intramuscular e, após 15 minutos os pelos de uma das patas (membro torácico) e pescoço serão raspados para colocação de um cateter venoso. O animal será anestesiado com propofol, seguido por isoflurano. Antes do início da cirurgia serão administrados antiinflamatório (meloxicam) e antibiótico (penicilina benzatina).

Para realização do estudo, além dos procedimentos padrão realizados em cirurgia de castração/ovariosalpingohisterectomia serão introduzidos durante anestesia geral cateter na artéria femoral, na artéria dorsal podal e na veia jugular. Antes da realização da cirurgia os animais receberão de 300mL até 500mL de fluido (Ringer Lactato) através do cateter venoso (o volume de fluido vai depender do peso do animal). Ao termo da administração de fluido será procedida a cirurgia.

Durante a cirurgia alguns dos animais receberão uma aplicação intraperitoneal (dentro da cavidade abdominal) de lidocaína 2% (anestésico local) ou de solução salina fisiológica de forma difusa ou localizada nos pedículos e coto para o auxílio da dor. Os animais serão retornados ao proprietário após a sua completa recuperação da anestesia.

---

Nathalia Celeita Rodríguez

Para maiores informações entrar em contato com Nathalia Celeita Rodríguez  
(Estudante da pós-graduação em anestesiologia veterinária)  
UNESP- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária  
Distrito de Rubião Jr., s/n - Botucatu/SP – 18618-970  
Telefone de contato (14) 9 8198 0254 – 3880 2212  
E-mail: nceleitar@hotmail.com

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro para os devidos fins que estou ciente e autorizo a realização do procedimento de castração no meu animal, referente ao Projeto de Pesquisa intitulado "**Emprego da variação da pressão de pulso (VPP), variação do volume sistólico (VVS) e do índice de variação pletismográfico (IVP) na predição da responsividade à fluidoterapia em cães anestesiados**", sob responsabilidade do Profº Drº Francisco José Teixeira Neto, e cuja cópia do protocolo do estudo me foi fornecida.

Tenho consciência de que:

- ✓ O benefício deste estudo será aprimorar formas de se avaliar/diagnosticar corretamente estados de responsividade aos fluidos, aumentando assim a segurança da anestesia em cães.
- ✓ Para que este objetivo seja obtido, o meu animal será submetido à anestesia geral inalatória e será administrada um bolus de fluido (Ringer com Lactato) através do cateter venoso de até no máximo 40mL/kg.
- ✓ O animal será castrado de acordo com técnicas adequadas, recebendo medicamentos que farão o controle da dor.
- ✓ Além dos riscos inerentes a cirurgia, foi esclarecido que há um risco muito pequeno de formação de hematoma no local de colocação dos cateteres. Foi esclarecido ainda que, este hematoma geralmente se resolve dentro de alguns dias com o tratamento apropriado.
- ✓ Todos os cuidados serão tomados para evitar qualquer situação indesejável. No entanto caso isto ocorra, todos os recursos médicos serão utilizados para o bem estar animal. Assim desobrigo a UNESP, os pesquisadores envolvidos ou outros de qualquer ressarcimento em caso de perda do animal ou dano permanente.
- ✓ A identificação e presença de dor permitirá o reconhecimento do desconforto ou não em cães que precisam passar por cirurgia.
- ✓ Permito que os dados e imagens obtidos durante o estudo possam ser empregados para fins científicos.

Nome do animal: \_\_\_\_\_

Nome do Proprietário: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Para maiores informações entrar em contato com Nathalia Celeita Rodríguez  
UNESP- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária  
Distrito de Rubião Jr., s/n - Botucatu/SP – 18618-970

**Apêndice 2.** Valores individuais de peso (kg) e área de superfície corpórea (ASC m<sup>2</sup>) registrados para posterior análise estatística dos cães incluídos no estudo.

|  | Grupo                | PESO     | ASC   |  | Grupo     | PESO                     | ASC      |
|--|----------------------|----------|-------|--|-----------|--------------------------|----------|
|  | <b>RESPONDEDORES</b> | <b>1</b> | 20,4  |  | 0,754     | <b>NÃO RESPONDEDORES</b> | <b>1</b> |
|  | <b>2</b>             | 23       | 0,817 |  | <b>2</b>  | 14,3                     | 0,595    |
|  | <b>3</b>             | 16,6     | 0,657 |  | <b>3</b>  | 15                       | 0,614    |
|  | <b>4</b>             | 21       | 0,769 |  | <b>4</b>  | 15                       | 0,614    |
|  | <b>5</b>             | 17,8     | 0,689 |  | <b>5</b>  | 20,3                     | 0,752    |
|  | <b>6</b>             | 22,5     | 0,805 |  | <b>6</b>  | 20,2                     | 0,749    |
|  | <b>7</b>             | 25       | 0,864 |  | <b>7</b>  | 17                       | 0,668    |
|  | <b>8</b>             | 17       | 0,668 |  | <b>8</b>  | 13,8                     | 0,581    |
|  | <b>9</b>             | 14,1     | 0,589 |  | <b>9</b>  | 18,9                     | 0,717    |
|  | <b>10</b>            | 21       | 0,769 |  | <b>10</b> | 25,5                     | 0,875    |
|  | <b>11</b>            | 22,5     | 0,805 |  | <b>11</b> | 22                       | 0,793    |
|  | <b>12</b>            | 22,8     | 0,812 |  | <b>12</b> | 20                       | 0,744    |
|  | <b>13</b>            | 15,2     | 0,620 |  | <b>13</b> | 21                       | 0,769    |
|  | <b>14</b>            | 18,5     | 0,706 |  | <b>14</b> | 16,3                     | 0,649    |
|  | <b>15</b>            | 23,9     | 0,838 |  | <b>15</b> | 23,3                     | 0,824    |
|  | <b>16</b>            | 17,5     | 0,681 |  | <b>16</b> | 21,7                     | 0,786    |
|  | <b>17</b>            | 24,5     | 0,852 |  | <b>17</b> | 18,2                     | 0,699    |
|  | <b>18</b>            | 15,5     | 0,628 |  | <b>18</b> | 19,3                     | 0,727    |
|  | <b>19</b>            | 14,5     | 0,601 |  |           |                          |          |
|  | <b>20</b>            | 26,8     | 0,905 |  |           |                          |          |
|  | <b>21</b>            | 14,5     | 0,601 |  |           |                          |          |

**Apêndice 3.** Valores individuais de débito cardíaco (L/min) apresentados como a média de três medidas em triplicata registrados antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20 mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em respondedores ( $n = 21$ ) e não respondedores ( $n = 18$ ) à expansão volêmica.

|                      | Grupo     | DC               |        |                          | Grupo     | DC               |        |
|----------------------|-----------|------------------|--------|--------------------------|-----------|------------------|--------|
|                      |           | Desafio volêmico |        |                          |           | Desafio volêmico |        |
|                      |           | Antes            | Depois |                          |           | Antes            | Depois |
| <b>RESPONDEDORES</b> | <b>1</b>  | 1,27             | 1,82   | <b>NÃO RESPONDEDORES</b> | <b>1</b>  | 2,10             | 2,28   |
|                      | <b>2</b>  | 2,54             | 3,49   |                          | <b>2</b>  | 2,49             | 2,40   |
|                      | <b>3</b>  | 2,15             | 2,78   |                          | <b>3</b>  | 2,59             | 3,39   |
|                      | <b>4</b>  | 2,42             | 3,19   |                          | <b>4</b>  | 2,73             | 3,35   |
|                      | <b>5</b>  | 1,80             | 2,42   |                          | <b>5</b>  | 3,56             | 3,81   |
|                      | <b>6</b>  | 2,09             | 3,08   |                          | <b>6</b>  | 2,22             | 2,53   |
|                      | <b>7</b>  | 2,61             | 3,42   |                          | <b>7</b>  | 3,01             | 3,13   |
|                      | <b>8</b>  | 1,79             | 2,74   |                          | <b>8</b>  | 2,00             | 2,19   |
|                      | <b>9</b>  | 1,84             | 2,56   |                          | <b>9</b>  | 3,11             | 3,04   |
|                      | <b>10</b> | 1,84             | 2,65   |                          | <b>10</b> | 4,04             | 4,56   |
|                      | <b>11</b> | 2,97             | 4,70   |                          | <b>11</b> | 2,81             | 3,49   |
|                      | <b>12</b> | 2,07             | 3,42   |                          | <b>12</b> | 2,20             | 2,75   |
|                      | <b>13</b> | 1,51             | 2,47   |                          | <b>13</b> | 3,74             | 4,02   |
|                      | <b>14</b> | 1,97             | 2,69   |                          | <b>14</b> | 2,26             | 2,23   |
|                      | <b>15</b> | 2,03             | 2,82   |                          | <b>15</b> | 4,20             | 5,43   |
|                      | <b>16</b> | 1,92             | 3,58   |                          | <b>16</b> | 2,76             | 3,02   |
|                      | <b>17</b> | 2,85             | 3,69   |                          | <b>17</b> | 2,81             | 3,18   |
|                      | <b>18</b> | 2,19             | 3,01   |                          | <b>18</b> | 2,64             | 2,83   |
|                      | <b>19</b> | 2,14             | 2,59   |                          |           |                  |        |
|                      | <b>20</b> | 2,54             | 3,32   |                          |           |                  |        |
|                      | <b>21</b> | 1,86             | 2,39   |                          |           |                  |        |

**Apêndice 4.** Valores individuais de hematócrito (%) e proteína plasmática total [PPT (g/dL)] registrados antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20 mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em respondedores ( $n = 21$ ) e não respondedores ( $n = 18$ ) à expansão volêmica.

|                      | Grupo | Hematócrito      |        | PPT              |        |                          | Grupo | Hematócrito      |        | PPT              |        |
|----------------------|-------|------------------|--------|------------------|--------|--------------------------|-------|------------------|--------|------------------|--------|
|                      |       | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        |                          |       | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        |
|                      |       | Antes            | Depois | Antes            | Depois |                          |       | Antes            | Depois | Antes            | Depois |
| <b>RESPONDEDORES</b> | 1     | 45               | 28     | 4,8              | 5,4    | <b>NÃO RESPONDEDORES</b> | 1     | 34               | 30     | 4,6              | 4,4    |
|                      | 2     | 34               | 31     | 7,2              | 6,4    |                          | 2     | 27               | 26     | 4,1              | 3,8    |
|                      | 3     | 32               | 30     | 7,6              | 6,8    |                          | 3     | 28               | 28     | 4                | 3,8    |
|                      | 4     | 26               | 23     | 10,2             | 8,6    |                          | 4     | 25               | 24     | 4,8              | 4,8    |
|                      | 5     | 38               | 31     | 4,8              | 3,2    |                          | 5     | 33               | 30     | 4,8              | 4,6    |
|                      | 6     | 45               | 40     | 4,6              | 3,8    |                          | 6     | 26               | 24     | 3,4              | 3,2    |
|                      | 7     | 34               | 28     | 5,8              | 4,6    |                          | 7     | 31               | 30     | 4                | 3,8    |
|                      | 8     | 36               | 28     | 4,6              | 3,4    |                          | 8     | 30               | 27     | 5,4              | 5      |
|                      | 9     | 28               | 24     | 3,8              | 5,4    |                          | 9     | 28               | 26     | 4,4              | 3,8    |
|                      | 10    | 34               | 27     | 5,4              | 4,2    |                          | 10    | 27               | 25     | 5                | 4,8    |
|                      | 11    | 28               | 25     | 5,4              | 4,4    |                          | 11    | 27               | 26     | 3,8              | 3,6    |
|                      | 12    | 22               | 19     | 6,6              | 5,8    |                          | 12    | 30               | 27     | 4                | 3,8    |
|                      | 13    | 36               | 32     | 4,6              | 3,8    |                          | 13    | 32               | 30     | 3,8              | 3,6    |
|                      | 14    | 32               | 25     | 5,4              | 4,8    |                          | 14    | 37               | 35     | 4,4              | 3,8    |
|                      | 15    | 27               | 23     | 6,8              | 5,4    |                          | 15    | 30               | 28     | 4,1              | 3,8    |
|                      | 16    | 36               | 34     | 4,4              | 4,6    |                          | 16    | 31               | 31     | 4,1              | 3,8    |
|                      | 17    | sem              | sem    | sem              | sem    |                          | 17    | 32               | 27     | 4,1              | 3,8    |
|                      | 18    | 25               | 23     | 4,2              | 3,8    |                          | 18    | 30               | 28     | 4,5              | 3,9    |
|                      | 19    | 38               | 28     | 4,2              | 3,6    |                          |       |                  |        |                  |        |
|                      | 20    | 35               | 22     | 6,8              | 5,3    |                          |       |                  |        |                  |        |
|                      | 21    | 39               | 35     | 5,4              | 4,2    |                          |       |                  |        |                  |        |

**Apêndice 5.** Valores individuais de  $ET_{ISO}$  (%),  $PaCO_2$  (mmHg),  $SpO_2$  (%), IP (%),  $EVLWI_{TDP}$  (mL/kg) registrados antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em respondedores (n = 21) à expansão volêmica.

|                      | Grupo     | $ET_{ISO}$       |        | $PaCO_2$         |        | $SpO_2$          |        | IP (%)           |        | EVLWI            |        |
|----------------------|-----------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|
|                      |           | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        |
|                      |           | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois |
| <b>RESPONDEDORES</b> | <b>1</b>  | 1,2              | 1,2    | 33               | 32     | 97               | 98     | 4                | 4,1    | Sem              | Sem    |
|                      | <b>2</b>  | 1,4              | 1,4    | 36               | 37     | 95               | 95     | 2,1              | 4,3    | Sem              | Sem    |
|                      | <b>3</b>  | 1,4              | 1,4    | 37               | 36     | 96               | 94     | 2,1              | 3      | Sem              | Sem    |
|                      | <b>4</b>  | 1,3              | 1,3    | 39               | 39     | 98               | 98     | 5,5              | 5,2    | Sem              | Sem    |
|                      | <b>5</b>  | 1,4              | 1,4    | 45               | 41     | 96               | 95     | 5                | 5,4    | 10               | 10     |
|                      | <b>6</b>  | 1,2              | 1,2    | 38               | 39     | 96               | 94     | 2,1              | 2,5    | 8                | 9      |
|                      | <b>7</b>  | 1,5              | 1,5    | 37               | 37     | 95               | 94     | 0,33             | 0,31   | 18               | 17     |
|                      | <b>8</b>  | 1,4              | 1,4    | 40               | 41     | 97               | 97     | 0,34             | 1,3    | 10               | 10     |
|                      | <b>9</b>  | 1,3              | 1,3    | 42               | 43     | 98               | 98     | 1,3              | 1,9    | 16               | 14     |
|                      | <b>10</b> | 1,5              | 1,5    | 40               | 40     | 96               | 97     | 3,8              | 7,3    | 10               | 11     |
|                      | <b>11</b> | 1,3              | 1,3    | 43               | 43     | 99               | 95     | 4,9              | 5,6    | 9                | 10     |
|                      | <b>12</b> | 1,4              | 1,4    | 40               | 42     | 97               | 96     | 2,9              | 2,6    | 9                | 8      |
|                      | <b>13</b> | 1,3              | 1,3    | 42               | 45     | 96               | 96     | 2,1              | 3,8    | 13               | 11     |
|                      | <b>14</b> | 1,2              | 1,2    | 37               | 37     | 97               | 98     | 5,5              | 6      | 7                | 7      |
|                      | <b>15</b> | 1,4              | 1,4    | 39               | 38     | 99               | 99     | 5,6              | 4      | 7                | 7      |
|                      | <b>16</b> | 1,3              | 1,3    | 41               | 41     | 99               | 96     | 1,8              | 4,7    | 9                | 7      |
|                      | <b>17</b> | 1,1              | 1,1    | 43               | 41     | 97               | 96     | 1,9              | 2,2    | 12               | 13     |
|                      | <b>18</b> | 1,2              | 1,2    | 37               | 40     | 98               | 97     | 0,62             | 0,8    | 13               | 12     |
|                      | <b>19</b> | 1,1              | 1,1    | 43               | 44     | 96               | 99     | 1,7              | 2,5    | 10               | 11     |
|                      | <b>20</b> | 1,0              | 1,0    | 40               | 39     | 98               | 98     | 1,1              | 1,3    | 9                | 8      |
|                      | <b>21</b> | 1,1              | 1,0    | 40               | 43     | 99               | 99     | 0,48             | 0,47   | 10               | 9      |

**Apêndice 6.** Valores individuais de  $ET_{ISO}$  (%),  $PaCO_2$  (mmHg),  $SpO_2$  (%), IP (%),  $EVLWI_{TDP}$  (mL/kg) registrados antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em respondedores (n = 21) à expansão volêmica.

|                      | Grupo     | $F_R$            |        | $V_T$            |        | $P_{PLAT}$       |        | $C_{STAT}$       |        |
|----------------------|-----------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|
|                      |           | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        |
|                      |           | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois |
| <b>RESPONDEDORES</b> | <b>1</b>  | 8                | 8      | 10               | 10     | 12               | 13     | 0,9              | 0,9    |
|                      | <b>2</b>  | 10               | 10     | 12               | 12     | 10               | 11     | 1,4              | 1,3    |
|                      | <b>3</b>  | 15               | 15     | 12               | 12     | 9                | 9      | 1,6              | 1,5    |
|                      | <b>4</b>  | 14               | 14     | 12               | 11     | 9                | 8      | 1,5              | 1,5    |
|                      | <b>5</b>  | 17               | 17     | 11               | 11     | 8                | 10     | 1,4              | 1,3    |
|                      | <b>6</b>  | 12               | 10     | 12               | 12     | 8                | 8      | 1,7              | 1,6    |
|                      | <b>7</b>  | 9                | 9      | 12               | 12     | 12               | 12     | 1,1              | 1,1    |
|                      | <b>8</b>  | 9                | 10     | 12               | 12     | 8                | 9      | 1,5              | 1,5    |
|                      | <b>9</b>  | 10               | 10     | 12               | 12     | 10               | 10     | 1,4              | 1,3    |
|                      | <b>10</b> | 15               | 15     | 12               | 12     | 8                | 8      | 1,7              | 1,6    |
|                      | <b>11</b> | 18               | 18     | 13               | 12     | 9                | 5      | 1,5              | 1,4    |
|                      | <b>12</b> | 10               | 10     | 11               | 11     | 8                | 9      | 1,4              | 1,4    |
|                      | <b>13</b> | 10               | 10     | 12               | 12     | 8                | 9      | 1,7              | 1,5    |
|                      | <b>14</b> | 10               | 10     | 12               | 12     | 8                | 8      | 1,7              | 1,6    |
|                      | <b>15</b> | 10               | 10     | 12               | 12     | 9                | 9      | 1,6              | 1,6    |
|                      | <b>16</b> | 11               | 11     | 12               | 11     | 8                | 9      | 1,6              | 1,4    |
|                      | <b>17</b> | 12               | 12     | 10               | 11     | 12               | 14     | 0,9              | 0,9    |
|                      | <b>18</b> | 12               | 12     | 12               | 12     | 7                | 7      | 2,1              | 2,0    |
|                      | <b>19</b> | 14               | 14     | 12               | 12     | 9                | 9      | 1,5              | 1,4    |
|                      | <b>20</b> | 10               | 10     | 12               | 12     | 11               | 11     | 1,2              | 1,2    |
|                      | <b>21</b> | 10               | 10     | 12               | 11     | 7                | 6      | 2,1              | 2,0    |



**Apêndice 7.** Valores individuais de  $ET_{ISO}$  (%),  $PaCO_2$  (mmHg),  $SpO_2$  (%), IP (%),  $EVLWI_{TDP}$  (mL/kg) registrados antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em não respondedores (n = 18) à expansão volêmica.

|                          | Grupo     | $ET_{ISO}$       |        | $P_aCO_2$        |        | $SpO_2$          |        | IP (%)           |        | EVLWI            |        |
|--------------------------|-----------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|
|                          |           | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        |
|                          |           | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois |
| <b>NÃO RESPONDEDORES</b> | <b>1</b>  | 1,2              | 1,2    | 37               | 38     | 98               | 98     | 10               | 12     | 9                | 8      |
|                          | <b>2</b>  | 1,3              | 1,3    | 39               | 37     | 95               | 98     | 3,7              | 9,5    | 12               | 13     |
|                          | <b>3</b>  | 1,2              | 1,2    | 39               | 40     | 98               | 98     | 8,5              | 2,7    | 11               | 10     |
|                          | <b>4</b>  | 1,3              | 1,3    | 42               | 43     | 97               | 97     | 2,8              | 2,5    | 7                | 8      |
|                          | <b>5</b>  | 1,3              | 1,3    | 40               | 39     | 99               | 99     | 4,8              | 4,4    | 7                | 6      |
|                          | <b>6</b>  | 1,2              | 1,2    | 40               | 38     | 97               | 96     | 5,2              | 4,7    | 8                | 8      |
|                          | <b>7</b>  | 1,1              | 1,1    | 40               | 37     | 98               | 99     | 3,5              | 8      | 10               | 10     |
|                          | <b>8</b>  | 1,4              | 1,4    | 38               | 38     | 99               | 99     | 5,7              | 5,2    | 8                | 8      |
|                          | <b>9</b>  | 1,5              | 1,5    | 44               | 40     | 98               | 98     | 4,2              | 5,7    | 8                | 9      |
|                          | <b>10</b> | 1,4              | 1,4    | 40               | 39     | 98               | 98     | 4,5              | 4,5    | 7                | 8      |
|                          | <b>11</b> | 1,5              | 1,5    | 38               | 39     | 98               | 98     | 3,5              | 1,6    | 7                | 7      |
|                          | <b>12</b> | 1,3              | 1,3    | 38               | 38     | 100              | 100    | 3,9              | 3,9    | 9                | 10     |
|                          | <b>13</b> | 1,4              | 1,4    | 42               | 41     | 98               | 98     | 9,5              | 10     | 9                | 10     |
|                          | <b>14</b> | 1,4              | 1,4    | 37               | 37     | 99               | 98     | 6,7              |        | 11               | 11     |
|                          | <b>15</b> | 1,1              | 1,2    | 44               | 43     | 98               | 98     | 5,5              |        | 8                | 9      |
|                          | <b>16</b> | 1,2              | 1,2    | 38               | 37     | 98               | 98     | 2,6              |        | 8                | 8      |
|                          | <b>17</b> | 1,0              | 1,0    | 41               | 42     | 96               | 99     | 0,47             |        | 12               | 12     |
|                          | <b>18</b> | 1,2              | 1,2    | 38               | 37     | 97               | 96     | 3,1              |        | 10               | 9      |

**Apêndice 8.** Valores individuais de  $ET_{ISO}$  (%),  $PaCO_2$  (mmHg),  $SpO_2$  (%), IP (%),  $EVLWI_{TDP}$  (mL/kg) registrados antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactato (20mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em não respondedores (n = 18) à expansão volêmica. Continuação.

|                          | Grupo     | $F_R$            |        | $V_T$            |        | $P_{PLAT}$       |        | $C_{STAT}$       |        |
|--------------------------|-----------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|
|                          |           | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        |
|                          |           | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois |
| <b>NÃO RESPONDEDORES</b> | <b>1</b>  | 8                | 8      | 12               | 12     | 10               | 11     | 1,3              | 1,2    |
|                          | <b>2</b>  | 15               | 15     | 12               | 11     | 8                | 9      | 1,6              | 1,5    |
|                          | <b>3</b>  | 15               | 15     | 11               | 11     | 7                | 7      | 1,9              | 1,8    |
|                          | <b>4</b>  | 14               | 14     | 11               | 11     | 8                | 9      | 1,5              | 1,4    |
|                          | <b>5</b>  | 10               | 10     | 12               | 12     | 9                | 9      | 1,5              | 1,5    |
|                          | <b>6</b>  | 13               | 13     | 12               | 12     | 7                | 7      | 2,0              | 1,9    |
|                          | <b>7</b>  | 15               | 15     | 13               | 12     | 9                | 10     | 1,5              | 1,4    |
|                          | <b>8</b>  | 12               | 12     | 12               | 12     | 9                | 9      | 1,5              | 1,3    |
|                          | <b>9</b>  | 10               | 10     | 12               | 12     | 13               | 13     | 1,0              | 0,9    |
|                          | <b>10</b> | 13               | 13     | 12               | 11     | 8                | 9      | 1,5              | 1,4    |
|                          | <b>11</b> | 11               | 11     | 12               | 12     | 7                | 8      | 1,8              | 1,7    |
|                          | <b>12</b> | 9                | 9      | 12               | 12     | 7                | 7      | 2,0              | 1,9    |
|                          | <b>13</b> | 14               | 14     | 12               | 12     | 8                | 8      | 1,7              | 1,7    |
|                          | <b>14</b> | 12               | 12     | 12               | 12     | 12               | 12     | 1,1              | 1,0    |
|                          | <b>15</b> | 20               | 20     | 12               | 12     | 8                | 8      | 1,7              | 1,8    |
|                          | <b>16</b> | 12               | 12     | 12               | 12     | 10               | 10     | 1,3              | 1,3    |
|                          | <b>17</b> | 15               | 15     | 12               | 11     | 6                | 8      | 2,0              | 2,0    |
|                          | <b>18</b> | 12               | 11     | 12               | 12     | 9                | 10     | 1,4              | 1,4    |

**Apêndice 9.** Valores individuais de frequência cardíaca (FC bat/min), índice cardíaco ( $IC_{TDP}$  L/min/m<sup>2</sup>), pressão arterial média (PAM mmHg), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS dinas/seg/cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>), volume sistólico (VS mL), registradas antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactate (20 mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em respondedores (n = 21) à expansão volêmica.

|                          | Grupo     | FC               |        | IC               |        | PAM              |        | IRVS             |          | VS               |        |
|--------------------------|-----------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|----------|------------------|--------|
|                          |           | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |          | Desafio volêmico |        |
|                          |           | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois   | Antes            | Depois |
| <b>NÃO RESPONDEDORES</b> | <b>1</b>  | 65               | 69     | 3,200            | 3,469  | 78               | 77     | 1.847,55         | 1.658,33 | 32,54            | 33,04  |
|                          | <b>2</b>  | 95               | 89     | 4,185            | 4,028  | 56               | 59     | 973,78           | 1.071,22 | 26,11            | 26,93  |
|                          | <b>3</b>  | 92               | 112    | 4,222            | 5,518  | 57               | 49     | 1.022,03         | 666,02   | 28,11            | 30,27  |
|                          | <b>4</b>  | 124              | 136    | 4,439            | 5,453  | 77               | 64     | 1.368,08         | 908,40   | 22,05            | 24,69  |
|                          | <b>5</b>  | 120              | 125    | 4,737            | 5,074  | 85               | 84     | 1.400,10         | 1.291,34 | 29,58            | 30,43  |
|                          | <b>6</b>  | 84               | 84     | 2,963            | 3,373  | 62               | 61     | 1.644,67         | 1.373,99 | 26,53            | 29,96  |
|                          | <b>7</b>  | 94               | 94     | 4,508            | 4,692  | 79               | 73     | 1.329,42         | 1.157,90 | 31,90            | 33,37  |
|                          | <b>8</b>  | 80               | 87     | 3,442            | 3,769  | 80               | 81     | 1.764,29         | 1.590,03 | 25,10            | 25,08  |
|                          | <b>9</b>  | 125              | 115    | 4,335            | 4,242  | 70               | 69     | 1.253,31         | 1.186,61 | 24,79            | 26,43  |
|                          | <b>10</b> | 113              | 122    | 4,617            | 5,215  | 86               | 86     | 1.522,87         | 1.332,90 | 35,65            | 37,50  |
|                          | <b>11</b> | 104              | 129    | 3,544            | 4,405  | 75               | 71     | 1.578,37         | 1.178,94 | 26,93            | 27,08  |
|                          | <b>12</b> | 80               | 87     | 2,956            | 3,691  | 71               | 68     | 1.837,84         | 1.385,46 | 27,62            | 31,45  |
|                          | <b>13</b> | 98               | 98     | 4,869            | 5,233  | 92               | 77     | 1.427,61         | 1.068,71 | 38,07            | 41,19  |
|                          | <b>14</b> | 89               | 92     | 3,486            | 3,440  | 70               | 70     | 1.444,06         | 1.417,00 | 25,34            | 24,36  |
|                          | <b>15</b> | 102              | 122    | 5,098            | 6,594  | 77               | 77     | 1.112,88         | 860,26   | 41,17            | 44,54  |
|                          | <b>16</b> | 100              | 95     | 3,517            | 3,848  | 67               | 67     | 1.476,80         | 1.329,03 | 27,63            | 31,82  |
|                          | <b>17</b> | 88               | 101    | 4,016            | 4,546  | 59               | 56     | 1.094,18         | 896,43   | 31,90            | 31,46  |
|                          | <b>18</b> | 83               | 88     | 3,633            | 3,890  | 58               | 56     | 1.209,67         | 1.088,70 | 31,81            | 32,00  |

**Apêndice 10.** Valores individuais de frequência cardíaca (FC bat/min), índice cardíaco ( $IC_{TDP}$  L/min/m<sup>2</sup>), pressão arterial média (PAM mmHg), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS dinas/seg/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>), volume sistólico (VS mL), registradas antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactate (20 mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em não respondedores (n = 18) à expansão volêmica.

|                          | Grupo     | FC               |        | IC               |        | PAM              |        | IRVS             |          | VS               |        |
|--------------------------|-----------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|----------|------------------|--------|
|                          |           | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |          | Desafio volêmico |        |
|                          |           | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois   | Antes            | Depois |
| <b>NÃO RESPONDEDORES</b> | <b>1</b>  | 65               | 69     | 3,200            | 3,469  | 78               | 77     | 1.847,55         | 1.658,33 | 32,54            | 33,04  |
|                          | <b>2</b>  | 95               | 89     | 4,185            | 4,028  | 56               | 59     | 973,78           | 1.071,22 | 26,11            | 26,93  |
|                          | <b>3</b>  | 92               | 112    | 4,222            | 5,518  | 57               | 49     | 1.022,03         | 666,02   | 28,11            | 30,27  |
|                          | <b>4</b>  | 124              | 136    | 4,439            | 5,453  | 77               | 64     | 1.368,08         | 908,40   | 22,05            | 24,69  |
|                          | <b>5</b>  | 120              | 125    | 4,737            | 5,074  | 85               | 84     | 1.400,10         | 1.291,34 | 29,58            | 30,43  |
|                          | <b>6</b>  | 84               | 84     | 2,963            | 3,373  | 62               | 61     | 1.644,67         | 1.373,99 | 26,53            | 29,96  |
|                          | <b>7</b>  | 94               | 94     | 4,508            | 4,692  | 79               | 73     | 1.329,42         | 1.157,90 | 31,90            | 33,37  |
|                          | <b>8</b>  | 80               | 87     | 3,442            | 3,769  | 80               | 81     | 1.764,29         | 1.590,03 | 25,10            | 25,08  |
|                          | <b>9</b>  | 125              | 115    | 4,335            | 4,242  | 70               | 69     | 1.253,31         | 1.186,61 | 24,79            | 26,43  |
|                          | <b>10</b> | 113              | 122    | 4,617            | 5,215  | 86               | 86     | 1.522,87         | 1.332,90 | 35,65            | 37,50  |
|                          | <b>11</b> | 104              | 129    | 3,544            | 4,405  | 75               | 71     | 1.578,37         | 1.178,94 | 26,93            | 27,08  |
|                          | <b>12</b> | 80               | 87     | 2,956            | 3,691  | 71               | 68     | 1.837,84         | 1.385,46 | 27,62            | 31,45  |
|                          | <b>13</b> | 98               | 98     | 4,869            | 5,233  | 92               | 77     | 1.427,61         | 1.068,71 | 38,07            | 41,19  |
|                          | <b>14</b> | 89               | 92     | 3,486            | 3,440  | 70               | 70     | 1.444,06         | 1.417,00 | 25,34            | 24,36  |
|                          | <b>15</b> | 102              | 122    | 5,098            | 6,594  | 77               | 77     | 1.112,88         | 860,26   | 41,17            | 44,54  |
|                          | <b>16</b> | 100              | 95     | 3,517            | 3,848  | 67               | 67     | 1.476,80         | 1.329,03 | 27,63            | 31,82  |
|                          | <b>17</b> | 88               | 101    | 4,016            | 4,546  | 59               | 56     | 1.094,18         | 896,43   | 31,90            | 31,46  |
|                          | <b>18</b> | 83               | 88     | 3,633            | 3,890  | 58               | 56     | 1.209,67         | 1.088,70 | 31,81            | 32,00  |

**Apêndice 11.** Valores individuais da variação da pressão de pulso (VPP), índice de variabilidade pletoimográfica (IVP), variação do volume sistólico ( $VVS_{ACP}$ ), pressão venosa central (PVC) e índice do volume diastólico final global ( $GEDVI_{TDTP}$ ), registradas antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactate (20 mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em respondedores (n = 21) à expansão volêmica.

|                      | Grupo     | VPP              |        | IVP              |        | $VVS_{ACP}$      |        | PVC              |        | GEDVI            |        |
|----------------------|-----------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|
|                      |           | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        |
|                      |           | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois |
| <b>RESPONDEDORES</b> | <b>1</b>  | 23               | 13     | 30               | 8      | 15               | 14     | -1               | 3      | 361              | 386    |
|                      | <b>2</b>  | 18               | 13     | 21               | 12     | 18               | 9      | 1                | 2      | 465              | 479    |
|                      | <b>3</b>  | 17               | 10     | 6                | 9      | 13               | 7      | 0                | 4      | 475              | 528    |
|                      | <b>4</b>  | 12               | 6      | 5                | 3      | 14               | 6      | -2               | 1      | 505              | 576    |
|                      | <b>5</b>  | 21               | 13     | 25               | SEM    | 24               | 12     | 0                | 4      | 455              | 514    |
|                      | <b>6</b>  | 23               | 7      | 18               | 5      | 21               | 15     | 2                | 5      | 427              | 483    |
|                      | <b>7</b>  | 20               | 9      | 12               | 8      | 18               | 12     | 2                | 6      | 642              | 679    |
|                      | <b>8</b>  | 23               | 12     | 15               | 10     | 18               | 17     | 0                | 2      | 390              | 441    |
|                      | <b>9</b>  | 18               | 11     | 16               | 13     | 9                | 9      | 0                | 2      | 461              | 472    |
|                      | <b>10</b> | 17               | 8      | 20               | 5      | 9                | 5      | 3                | 6      | 457              | 507    |
|                      | <b>11</b> | 15               | 8      | 13               | 6      | 19               | 15     | 0                | 2      | 480              | 583    |
|                      | <b>12</b> | 28               | 9      | 11               | 10     | 17               | 5      | -1               | 1      | 538              | 552    |
|                      | <b>13</b> | 19               | 9      | 15               | 7      | 12               | 6      | 0                | 3      | 394              | 449    |
|                      | <b>14</b> | 26               | 8      | 16               | 2      | 19               | 7      | 1                | 2      | 415              | 475    |
|                      | <b>15</b> | 20               | 7      | 19               | 6      | 23               | 6      | 0                | 3      | 454              | 517    |
|                      | <b>16</b> | 15               | 7      | 12               | 9      | 8                | 4      | 3                | 5      | 396              | 464    |
|                      | <b>17</b> | 20               | 14     | 11               | 7      | 14               | 14     | 3                | 8      | 502              | 560    |
|                      | <b>18</b> | 20               | 9      | 19               | 5      | 12               | 7      | 0                | 3      | 465              | 519    |
|                      | <b>19</b> | 20               | 10     | 28               | SEM    | 11               | 5      | 1                | 3      | 375              | 448    |
|                      | <b>20</b> | 26               | 21     | 18               | 15     | 28               | 23     | 0                | 4      | 500              | 578    |
|                      | <b>21</b> | 20               | 12     | 10               | 6      | 11               | 8      | 0                | 3      | 361              | 392    |

**Apêndice 12.** Valores individuais da variação da pressão de pulso (VPP), índice de variabilidade pletismográfica (IVP), variação do volume sistólico ( $VVS_{ACP}$ ), pressão venosa central (PVC) e índice do volume diastólico final global ( $GEDVI_{TDTP}$ ), registradas antes e depois da última prova de carga com solução de Ringer com lactate (20 mL/kg/15 minutos) em cães anestesiados sob ventilação mecânica classificados em não respondedores (n = 18) à expansão volêmica.

|                          | Grupo     | VPP              |        | IVP              |        | $VVS_{ACP}$      |        | PVC              |        | GEDVI            |        |
|--------------------------|-----------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|
|                          |           | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        | Desafio volêmico |        |
|                          |           | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois | Antes            | Depois |
| <b>NÃO RESPONDEDORES</b> | <b>1</b>  | 12               | 8      | 7                | 3      | 13               | 5      | 4                | 5      | 408              | 402    |
|                          | <b>2</b>  | 8                | 8      | 11               | 7      | 5                | 6      | 5                | 5      | 500              | 510    |
|                          | <b>3</b>  | 8                | 13     | 8                | 7      | 6                | 11     | 3                | 3      | 556              | 526    |
|                          | <b>4</b>  | 9                | 7      | 10               | 12     | 14               | 13     | 1                | 2      | 395              | 421    |
|                          | <b>5</b>  | 7                | 5      | 7                | 5      | 7                | 5      | 2                | 2      | 439              | 447    |
|                          | <b>6</b>  | 13               | 9      | 8                | 7      | 6                | 6      | 1                | 3      | 622              | 696    |
|                          | <b>7</b>  | 8                | 6      | 10               | 5,1    | 10               | 6      | 4                | 5      | 548              | 579    |
|                          | <b>8</b>  | 12               | 9      | 11               | 7      | 14               | 13     | 4                | 6      | 449              | 447    |
|                          | <b>9</b>  | 16               | 13     | 4                | 5      | 19               | 12     | 2                | 6      | 433              | 468    |
|                          | <b>10</b> | 5                | 4      | 3                | 2      | 3                | 3      | -2               | -1     | 469              | 472    |
|                          | <b>11</b> | 8                | 5      | 3                | 3      | 8                | 4      | 5                | 6      | 547              | 516    |
|                          | <b>12</b> | 8                | 6      | 4                | 2      | 8                | 5      | 3                | 4      | 460              | 555    |
|                          | <b>13</b> | 5                | 5      | 5                | 3      | 19               | 15     | 5                | 7      | 565              | 587    |
|                          | <b>14</b> | 15               | 12     | 13               | 17     | 11               | 13     | 7                | 9      | 524              | 500    |
|                          | <b>15</b> | 9                | 11     | 5                | 3      | 7                | 15     | 6                | 6      | 594              | 626    |
|                          | <b>16</b> | 9                | 7      | 7                | 6      | 7                | 5      | 2                | 3      | 402              | 446    |
|                          | <b>17</b> | 7                | 6      | 7                | 7      | 4                | 4      | 4                | 5      | 595              | 565    |
|                          | <b>18</b> | 15               | 12     | 8                | 8      | 9                | 11     | 3                | 3      | 437              | 451    |

**Apêndice 13.** Variáveis usadas para o análise da curva de características de operação do receptor (ROC) no grupo de animais que foram respondedores e não respondedores após um único desafio volêmico com 20 mL/kg de solução de Ringer com Lactato (SRL) durante 15 minutos.

|  | <b>RESPONDEDORES</b> |  |   |   |  | <b>NÃO RESPONDEDORES</b> |  |   |   |
|--|----------------------|--|---|---|--|--------------------------|--|---|---|
|  | Grupo                | IVS <sub>TDTP</sub><br>(mL/bat/m <sup>2</sup> )<br>(Antes da<br>expansão de<br>volume) | IVS <sub>TDTP</sub><br>(mL/bat/m <sup>2</sup> )<br>(Depois da<br>expansão de<br>volume) | % Variação<br>do IVS <sub>TDTP</sub><br>induzida<br>pela<br>expansão de<br>volume |  | Grupo                    | IVS <sub>TDTP</sub><br>(mL/bat/m <sup>2</sup> )<br>Depois da<br>expansão de<br>volume) | IVS <sub>TDTP</sub><br>(mL/bat/m <sup>2</sup> )<br>(Depois da<br>expansão de<br>volume) | % Variação<br>do IVS <sub>TDTP</sub><br>induzida<br>pela<br>expansão de<br>volume |
|  | 1                    | 29,1   | 35,6  | 22  |  | 1                        | 49,5   | 50,3  | 2   |
|  | 2                    | 34,8   | 41,5  | 19  |  | 2                        | 43,9   | 45,3  | 3   |
|  | 3                    | 31,8   | 40  | 26  |  | 3                        | 45,7   | 49,3  | 8   |
|  | 4                    | 41,5   | 51,4  | 24  |  | 4                        | 35,9   | 40,2  | 12  |
|  | 5                    | 28,8   | 39  | 35  |  | 5                        | 39,4   | 40,5  | 3   |
|  | 6                    | 31,6   | 41,2  | 30  |  | 6                        | 35,4   | 40  | 13  |
|  | 7                    | 29,2   | 35,4  | 22  |  | 7                        | 47,8   | 49,9  | 4   |
|  | 8                    | 31   | 43  | 39  |  | 8                        | 43,2   | 43,2  | 0   |
|  | 9                    | 31,9   | 39,7  | 25  |  | 9                        | 34,6   | 36,9  | 7   |
|  | 10                   | 30,9   | 45  | 46  |  | 10                       | 40,7   | 42,9  | 5   |
|  | 11                   | 33,1   | 47,5  | 44  |  | 11                       | 34   | 34,1  | 1   |
|  | 12                   | 28,2   | 41,6  | 47  |  | 12                       | 37,1   | 42,3  | 14  |
|  | 13                   | 28,6   | 40,8  | 42  |  | 13                       | 49,5   | 53,6  | 8   |
|  | 14                   | 34,4   | 48,1  | 40  |  | 14                       | 39   | 37,5  | -4  |
|  | 15                   | 27,9   | 40,2  | 44  |  | 15                       | 50   | 54,1  | 8   |
|  | 16                   | 34,8   | 41,2  | 18  |  | 16                       | 35,2   | 40,5  | 15  |
|  | 17                   | 44,9   | 53,7  | 20  |  | 17                       | 45,6   | 45  | -1  |
|  | 18                   | 29,1   | 41,4  | 42  |  | 18                       | 43,8   | 44  | 1   |
|  | 19                   | 35,5   | 45,6  | 29  |  |                          |  |   |   |
|  | 20                   | 31,2   | 44  | 41  |  |                          |  |   |   |
|  | 21                   | 31,4   | 38,3  | 22  |  |                          |  |   |   |

Apêndice 14. Tempo para extubação e recuperação anestésica

|  | Grupo         | Fim do isoflurano (Horário) | Extubação (Horário) | Recuperação (minutos) |  | Grupo | Fim do isoflurano (Horário) | Extubação (Horário) | Recuperação (minutos) |
|--|---------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------|--|-------|-----------------------------|---------------------|-----------------------|
|  | RESPONDEDORES | 1                           | 15:46               | 16:00                 |  | 0:14  | NÃO RESPONDEDORES           | 1                   | 10:49                 |
|  | 2             | 10:45                       | 10:58               | 0:13                  |  | 2     | 12:20                       | 12:20               | 0:00                  |
|  | 3             | 13:42                       | 13:48               | 0:06                  |  | 3     | 15:30                       | 15:49               | 0:19                  |
|  | 4             | 13:40                       | 13:53               | 0:13                  |  | 4     | 15:58                       | 16:14               | 0:16                  |
|  | 5             | 19:11                       | 19:27               | 0:16                  |  | 5     | 14:03                       | 14:22               | 0:19                  |
|  | 6             | 16:28                       | 16:40               | 0:12                  |  | 6     | 16:03                       | 16:15               | 0:12                  |
|  | 7             | 11:18                       | 11:36               | 0:18                  |  | 7     | 11:38                       | 11:54               | 0:16                  |
|  | 8             | 10:55                       | 11:13               | 0:18                  |  | 8     | 17:16                       | 17:36               | 0:20                  |
|  | 9             | 13:41                       | 13:56               | 0:15                  |  | 9     | 10:49                       | 11:00               | 0:11                  |
|  | 10            | 9:03                        | 9:17                | 0:14                  |  | 10    | 16:48                       | 17:03               | 0:15                  |
|  | 11            | 12:07                       | 12:24               | 0:17                  |  | 11    | 12:07                       | 12:21               | 0:14                  |
|  | 12            | 13:03                       | 13:24               | 0:21                  |  | 12    | 14:58                       | 15:14               | 0:16                  |
|  | 13            | 10:18                       | 10:32               | 0:14                  |  | 13    | 16:43                       | 17:03               | 0:20                  |
|  | 14            | 12:11                       | 12:24               | 0:13                  |  | 14    | 13:12                       | 13:28               | 0:16                  |
|  | 15            | 9:13                        | 9:21                | 0:08                  |  | 15    | 11:25                       | 11:37               | 0:12                  |
|  | 16            | 12:50                       | 12:57               | 0:07                  |  | 16    | 13:32                       | 13:49               | 0:17                  |
|  | 17            | 13:15                       | 13:27               | 0:12                  |  | 17    | 14:10                       | 14:28               | 0:18                  |
|  | 18            | 14:10                       | 14:26               | 0:16                  |  | 18    | 10:31                       | 10:46               | 0:15                  |
|  | 19            | 11:02                       | 11:14               | 0:12                  |  |       |                             |                     |                       |
|  | 20            | 17:04                       | 17:17               | 0:13                  |  |       |                             |                     |                       |
|  | 21            | 11:16                       | 11:26               | 0:10                  |  |       |                             |                     |                       |







