



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

César Passareli Candido Lobo

**Comparação da acurácia diagnóstica da variação da
pressão de pulso obtida em artéria periférica ou em artéria
central na predição da fluido-responsividade em cães**

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

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

**Botucatu
2021**

César Passareli Candido Lobo

Comparação da acurácia diagnóstica da variação da pressão de pulso obtida em artéria periférica ou em artéria central na predição da fluido-responsividade em cães

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

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Lobo, César Passareli Candido.

Comparação da acurácia diagnóstica da variação da pressão de pulso obtida em artéria periférica ou em artéria central na predição da fluido-responsividade em cães / César Passareli Candido Lobo. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Francisco José Teixeira Neto

Capes: 40102130

1. Cães. 2. Pressão sanguínea. 3. Ecocardiografia.
4. Coração - Ventrículos. 5. Artérias.

Palavras-chave: Desafio volêmico; Fluido-responsividade;
Função diastólica; Variação da pressão de pulso.

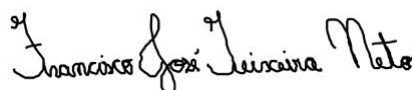
César Passareli Candido Lobo

Comparação da acurácia diagnóstica da variação da pressão de pulso obtida em artéria periférica ou em artéria central na predição da fluidez-responsividade em cães

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

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Comissão examinadora:



Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”



Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro
Faculdade de Veterinária Universidade
Federal do Rio Grande do Sul



Prof.^a Dr.^a Elizabeth Regina Carvalho
ECOS Vet

Botucatu, 1 de março de 2021

*Dedico este trabalho aos pacientes que cruzaram meu caminho.
Espero que, de alguma forma, eu tenha contribuído para o alívio
do seu sofrimento e para o conforto dos seus corações.*

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Ana Cristina e Sérgio, e a toda minha família pelo amor incondicional, mesmo quando não fui merecedor. Essa conquista também pertence a todos vocês.

Agradeço à minha companheira de vida, Thais, por todo o apoio e companheirismo que alguém pode desejar. Ao seu lado, tudo fica mais leve e eu tenho vontade de me tornar, dia após dia, uma pessoa melhor. Amo-te com todo o meu coração.

Agradeço ao meu orientador e amigo Chico, quem admiro desde as aulas da graduação, por desempenhar de maneira ímpar a função de professor. Muito obrigado por cada ensinamento e por incentivar meu raciocínio clínico e meu pensamento crítico. Minha caminhada como anestesiológico deve muito a você.

Agradeço a todos os meus colegas de pós-graduação pela companhia durante os dois últimos anos. Muito obrigado pelas risadas, pelos conselhos e pelo trabalho em equipe. Os dias eram muito melhores quando estávamos todos juntos.

Agradeço aos irmãos que a vida me deu – Alejandro, Gabriel, Laecio, Mateus, Tulio e todos os integrantes do grupo Chimpanzés – por cada momento em que percebi que o termo “família” vai muito além dos nossos laços sanguíneos.

Agradeço aos tutores dos cães pela confiança no trabalho da equipe, possibilitando a realização desta pesquisa. Seus “filhos” foram tratados como se fossem nossos.

Agradeço aos alunos com os quais tive a oportunidade de trabalhar. A transmissão de conhecimentos sempre acontece nos dois sentidos, então muito obrigado pelas discussões construtivas durante as aulas.

Agradeço aos professores que constituíram as bancas de avaliação pela disponibilidade e por contribuírem para com a qualidade científica deste trabalho.

Agradeço a todos os funcionários que representam a UNESP (FMB e FMVZ) pelos recursos fornecidos, humanos e tecnológicos, que tornaram possível a realização deste trabalho. Em especial, agradeço à Tatiane, sempre muito educada e solícita para ajudar os alunos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 (bolsa de mestrado) e da Fundação de Apoio à Pesquisa de São Paulo (FAPESP) – Processo nº 2018/25610-0 (auxílio à pesquisa).

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes”.

Isaac Newton

Resumo

LOBO, C. P. C. **Comparação da acurácia diagnóstica da variação da pressão de pulso obtida em artéria periférica ou em artéria central na predição da fluido-responsividade em cães.** 2021. 67 p. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

Objetivos: Objetivou-se comparar a predição da fluido-responsividade com a variação da pressão de pulso (VPP) mensurada em artéria periférica (VPP_{periférica}) em relação a VPP mensurada em artéria central (VPP_{central}). Como objetivo secundário, avaliou-se o impacto da administração de uma prova de carga com cristalóide na função diastólica do ventrículo esquerdo (VE).

Material e Métodos: Em um estudo experimental prospectivo, 30 cães hípidos ($22 \pm 4,3$ kg) submetidos a cirurgia eletiva foram submetidos a anestesia geral com isoflurano sob ventilação controlada a volume (volume corrente = 12 mL/kg; relação inspiração/expiração = 1:2; pausa inspiratória de 30% do tempo inspiratório). O débito cardíaco / volume sistólico (VS) foi mensurado através da técnica de termodiluição transpulmonar e a VPP foi obtida através de cateteres inseridos na artéria aorta abdominal (VPP_{central}) e artéria dorsal podal (VPP_{periférica}). Antes do procedimento cirúrgico, a fluido-responsividade foi avaliada através de uma ou mais provas de carga, empregando-se 10 mL/kg de solução de Ringer Lactato administrado durante 5 minutos. Elevações no VS $\geq 15\%$ em resposta a prova de carga definiram os animais respondedores à expansão volêmica. Para se obter a mesma proporção de respondedores e não respondedores ($n = 15$ por grupo), provas de carga adicionais (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) foram administradas nos animais alocados ao grupo de não respondedores, caso a elevação do VS após primeira prova de carga fosse ≥ 15 , até que a elevação do VS fosse $< 15\%$. As variáveis hemodinâmicas e parâmetros ecocardiográficos de função diastólica, foram registrados imediatamente antes e após a última prova de carga que caracterizou o status de fluido-responsividade.

Resultados: A área sob a curva *receiver operating characteristics* (intervalos de confiança de 95%) da VPP_{central} [0.956 (0.871–1.0)] não diferiu da VPP_{periférica} [0.991 (0,971–1.0)] ($p = 0.30$) ($p = 0,3$). Os valores de corte para predição de respondedores e a zona de incerteza diagnóstica (*gray zone*) foram $> 16\%$ (14–18%) e $> 16\%$ (14–

17%) para a VPPcentral e VPPperiférica, respectivamente. A porcentagem de animais localizados dentro da *gray zone* foi maior para a VPPcentral (27%) do que para a VPPperiférica (17%). A ecocardiografia de um animal do grupo de não respondedores foi excluída da análise porque não foi possível obter alinhamento adequado do Doppler pulsado com o fluxo transmitral. A velocidade máxima do fluxo transmitral no início da diástole (onda E) foi <120 cm/seg e a relação entre a onda E / velocidade máxima do anel mitral no início da diástole (razão E/E') foi ≤ 12 em todos os animais de ambos os grupos.

Conclusões: A VPP, independentemente do local de mensuração (artéria central ou periférica), é capaz de prever de forma satisfatória o status de fluido-responsividade em cães. Entretanto, a VPPperiférica apresentou acurácia diagnóstica discretamente superior (*gray zone* mais estreita e contendo menor porcentagem de indivíduos) que a VPPcentral. A maximização do VS através da administração repetida de provas de carga (grupo de não respondedores), não resultou em evidências ecocardiográficas de aumentos excessivos da pressão de enchimento do VE na população estudada.

Palavras-chave: função diastólica, prova de carga, fluido-responsividade, variação da pressão de pulso.

Abstract

LOBO, C. P. C. **Prediction of fluid responsiveness by pulse pressure variation recorded from a peripheral or a central artery in dogs.** 2021. 67 p. Thesis (Master's in Anesthesiology) – Faculty of Medicine of Botucatu, São Paulo State University, Botucatu, 2021.

Objectives: This study aimed to compare prediction of fluid responsiveness by pulse pressure variation (PPV), measured from a central and a peripheral artery, and to evaluate the effects of a fluid challenge (FC) on left ventricular diastolic function in anesthetized normovolemic dogs.

Material and Methods: In a prospective, experimental study, thirty adult healthy dogs ($2 \pm 4,3$ kg) scheduled for elective surgery were anesthetized with isoflurane under volume-controlled ventilation (tidal volume: 12 mL/kg; inspiratory pause: 30% of inspiratory time). Cardiac output/stroke volume (SV) were measured by transpulmonary thermodilution. Increases in SV $\geq 15\%$ induced by a fluid challenge with lactated Ringer's solution (10 mL/kg over 5 minutes) defined responders to volume expansion. Additional fluid challenges were administered as necessary in 50% of dogs until animals became nonresponders (SV $< 15\%$). Fluid responsiveness status was based on the response to the last fluid challenge. The PPV was simultaneously recorded from a dorsal pedal artery catheter (PPV_{peripheral}) and from a femoral catheter advanced into the abdominal aorta (PPV_{central}). Changes in LVDF were evaluated by transthoracic Doppler echocardiography.

Results: The area under the receiver operating characteristics curve (95% confidence intervals) of PPV_{central} [0.956 (0.871–1.0)] and PPV_{peripheral} [0.991 (0,971–1.0)] did not differ ($p = 0.30$). The best cut-off value for identifying responders and zone of diagnostic uncertainty (gray zone) were $>16\%$ (14–18%) and $>16\%$ (14–17%) for PPV_{central} and PPV_{peripheral}, respectively. Percentage of animals within the gray zone was 27% (PPV_{central}) and 17% (PPV_{peripheral}). Echocardiography of one animal from the group of nonresponders was excluded from analysis because proper alignment of Doppler beam with the transmitral flow could not be obtained. Early diastolic transmitral flow velocity (E wave) was < 120 cm/sec and the ratio between the E wave and early diastolic mitral annular tissue velocity (E/E' ratio) was ≤ 12 in all animals.

Conclusions: Pulse pressure variation, regardless of the site of measurement (central or peripheral artery), can satisfactorily predict fluid responsiveness in dogs. However, accuracy of $PPV_{\text{peripheral}}$ was slightly superior (narrower gray zone containing fewer individuals from the population) than PPV_{central} . Stroke volume maximization via repeated fluid challenge administration (group of nonresponders) did not result in echocardiographic signs of excessively increased left ventricular filling pressure in this population of dogs.

Keywords: diastolic function, fluid challenge, fluid responsiveness, pulse pressure variation.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1. Cálculo da VPP	14
2.2. Aplicação clínica e acurácia diagnóstica da VPP	15
2.3. Limitações no uso da VPP	18
2.4. Uso do desafio volêmico e possíveis repercussões na função diastólica	21
3. OBJETIVOS	25
4. MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1. Animais	26
4.2. Técnica anestésica e variáveis monitoradas	26
4.3. Divisão dos grupos segundo resposta à expansão volêmica	28
4.4. Momentos de registro dos dados	29
4.5. Cálculo do tamanho amostral e análise estatística	29
5. RESULTADOS	30
5.1. Respostas à expansão volêmica	30
5.2. Variáveis demográficas e respiratórias e dados da recuperação anestésica	31
5.3. VPP _{central} , VPP _{periférica} e outras variáveis hemodinâmicas	32
5.4. Acurácia das VPPs na predição da fluido-responsividade	35
5.5. Efeitos do desafio volêmico na função diastólica	36
6. DISCUSSÃO	39
7. CONCLUSÕES	43
Referências	44
Apêndice (dados originais)	50

1. INTRODUÇÃO

A fluidoterapia com o objetivo de otimizar a hemodinâmica de indivíduos hospitalizados é baseada na relação curvilínea entre pré-carga e volume sistólico (VS), como explicado pelo mecanismo de Frank-Starling. Em pacientes que apresentam reserva cardíaca (aqueles localizados na porção ascendente da curva), o volume de fluido recebido causa um aumento no estiramento das fibras do miocárdio, incrementando o volume diastólico final e, conseqüentemente, a força de contração ventricular e o VS. Contudo, a administração de fluidos em pacientes sem reserva cardíaca de pré-carga (aqueles localizados na porção achatada da curva) pode ser deletéria, resultando em edema, disfunção orgânica e desfechos clínicos desfavoráveis em humanos (DOHERTY & BUGGY, 2012).

A variação da pressão de pulso (VPP) é um índice dinâmico de pré-carga capaz de prever se a expansão do volume intravascular irá aumentar significativamente o VS (MICHARD *et al.*, 2000). Em cães, valores de corte >15-16% (FANTONI *et al.*, 2017; CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019; DALMAGRO *et al.*, 2021) indicam que o VS do paciente irá aumentar em 15% ou mais após uma prova de carga, prática caracterizada pela administração intravenosa de um volume relativamente de fluido, em um curto espaço de tempo, para verificar a presença de uma reserva de pré-carga, ou seja, caracterizar a fluido-responsividade do indivíduo (CECCONI *et al.*, 2011).

Fisiologicamente, as artérias periféricas, quando comparadas às centrais, podem apresentar valores de pressão arterial sistólica (PAS) significativamente maiores devido ao fenômeno de reflexão de onda (O'ROURKE & YAGINUMA, 1984; PAUCA *et al.*, 1992; MONTEIRO *et al.*, 2013). No homem, a PAS aferida na artéria radial foi de 10 a 30 mmHg superior à PAS aferida na artéria aorta (PAUCA *et al.*, 1992); enquanto as pressões arteriais diastólica (PAD) e média (PAM) não apresentaram diferenças importantes entre os locais de mensuração. Portanto, considerando que a PAS é utilizada no cálculo de obtenção da VPP, a localização da artéria empregada para monitoração da fluido-responsividade pode influenciar na acurácia diagnóstica do método.

Na ausência de ferramentas para prever a fluido-responsividade, a abordagem com o emprego de provas de carga pode ser aplicada para a expansão volêmica em pacientes com sinais de hipovolemia/perfusão tecidual inadequada. Em situações onde há resposta positiva (incremento no VS $\geq 15\%$) à primeira prova de carga, volumes adicionais de fluidos podem ser subseqüentemente administrados, de

maneira controlada, até o aparecimento de uma resposta negativa (incremento no VS <15%). Perante este cenário, um paciente não respondedor receberá como fluido excedente, no máximo, apenas o volume correspondente a uma prova de carga (CARSETTI *et al.*, 2015). Por outro lado, existe a preocupação de que a rápida expansão do compartimento intravascular possa elevar excessivamente a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), cuja principal consequência seria a precipitação de um quadro de edema pulmonar, ou a agravamento de um edema pulmonar pré-existente. Em função da ausência de *guidelines* padronizados no que se refere ao volume e taxa de infusão das provas de carga empregadas em medicina veterinária, bem como da falta de informações sobre os efeitos de provas de carga na função diastólica do VE em cães, a ecocardiografia transtorácica poderia trazer informações importantes acerca dos riscos de uma prova de carga induzir aumentos excessivos na pressão de enchimento do VE.

O presente estudo teve como objetivo comparar a acurácia diagnóstica da VPP, obtida na artéria aorta abdominal (VPP_{central}) ou na artéria podal dorsal (VPP_{periférica}), para predição da fluido-responsividade em cães hígidos. A hipótese estabelecida foi de que a VPP_{central} apresentaria uma capacidade preditiva superior à VPP_{periférica}. O segundo objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de uma prova de carga (10 mL/kg de solução de Ringer Lactato durante 5 minutos) nos índices ecocardiográficos de função diastólica do VE.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Cálculo da VPP

Durante a ventilação mecânica, a pressão inspiratória positiva gerada pelo aparelho eleva a pressão intratorácica, a qual é fisiologicamente negativa durante a ventilação espontânea, provocando reduções intermitentes do retorno venoso ao átrio direito. Após um pequeno intervalo de tempo, necessário para ocorrer a circulação pulmonar, há diminuição na pré-carga do VE e, conseqüentemente, no VS da mesma câmara cardíaca (PINSKY, 2018). Tais oscilações ocorrem repetidamente ao longo dos ciclos respiratórios da ventilação mecânica, uma vez que há diminuição do retorno venoso na inspiração e sua normalização na expiração. Tendo em vista que as oscilações do VS induzidas pela ventilação mecânica são maximizadas em situações

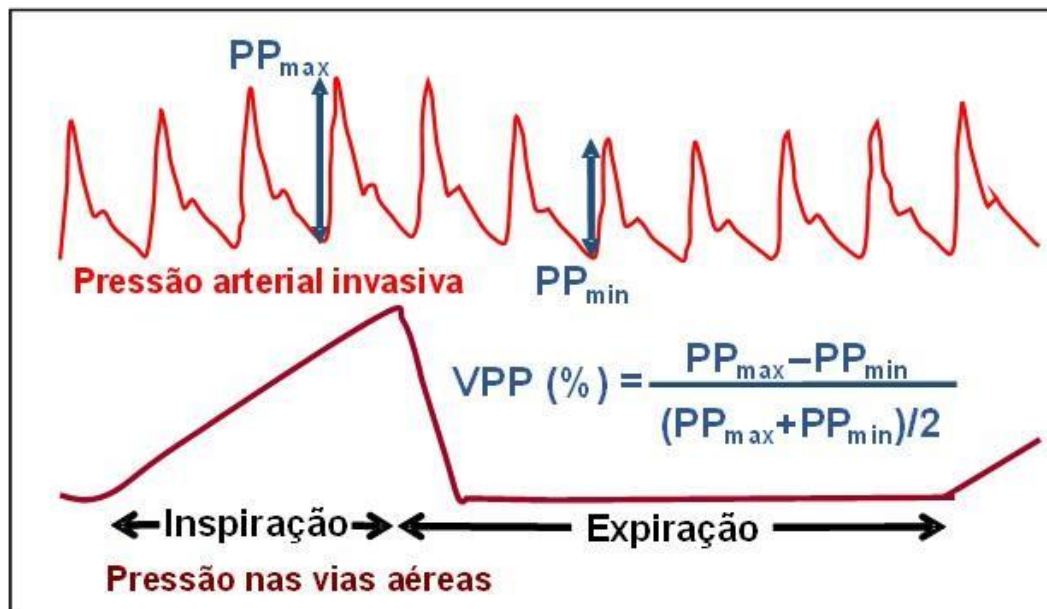
de hipovolemia, este fenômeno oferece informações sobre o status volêmico do indivíduo (ARAOS *et al.*, 2020).

A pressão de pulso (PP) é definida como a diferença entre os valores de PAS e PAD em um único ciclo cardíaco. Para o cálculo da VPP (Figura 1), os valores de PP máxima ($PP_{\text{máx}}$) e mínima ($PP_{\text{mín}}$) dentro do mesmo ciclo respiratório são obtidos e aplicados na equação a seguir:

$$VPP \% = 100 \times \frac{PP_{\text{máx}} - PP_{\text{mín}}}{(PP_{\text{máx}} + PP_{\text{mín}}) / 2}$$

Monitores hemodinâmicos modernos possuem algoritmos para a obtenção automática da VPP. No presente estudo foi utilizado o sistema PiCCO™, cujo cálculo considera como $PP_{\text{máx}}$ e $PP_{\text{mín}}$ a média dos quatro valores extremos de PP mensurados nos últimos 30 segundos (HOFER *et al.*, 2005). Em um mesmo paciente, o emprego de diferentes algoritmos para avaliação automática da VPP pode culminar em resultados distintos, como será discutido adiante.

Figura 1 - Obtenção da variação da pressão de pulso através da sincronização dos traçados de pressão arterial invasiva e pressão nas vias aéreas durante a ventilação mecânica.



Fonte: Adaptado de Michard *et al.*, 2000.

2.2. Aplicação clínica e acurácia diagnóstica da VPP

Com base no conceito de fluido-responsividade, um paciente respondedor a volume é definido como indivíduo onde haverá um aumento no débito cardíaco (DC) ou no VS $\geq 10-15\%$ em resposta à uma prova de carga (CECCONI *et al.*, 2011). A

capacidade de prever a fluído-responsividade de um indivíduo através de variáveis hemodinâmicas é desejada para evitar os efeitos negativos da sobrecarga volêmica. Em média, apenas 50% dos pacientes críticos apresentam reserva cardíaca (MICHARD & TEBOUL, 2002; MARIK *et al.*, 2009), ou seja, operam na porção ascendente da curva de Frank-Starling (zona de pré-carga dependência) e portanto são capazes de apresentar elevações no VS/DC em resposta a expansão volêmica. Na parcela restante desta população, o fluído administrado terá apenas efeitos deletérios, podendo contribuir para o aumento na mortalidade (MESSMER *et al.*, 2020) e no tempo de hospitalização e ventilação mecânica (DELSHAD *et al.*, 2020). Cães gravemente doentes apresentam maiores chances de desenvolver sobrecarga volêmica e, por consequência, vir a óbito quando comparados a cães saudáveis após a realização de cirurgias ortopédicas (CAVANAGH *et al.*, 2016). Entretanto, não há estudos clínicos randomizados avaliando o impacto de diferentes estratégias de fluidoterapia na morbidade/mortalidade em cães.

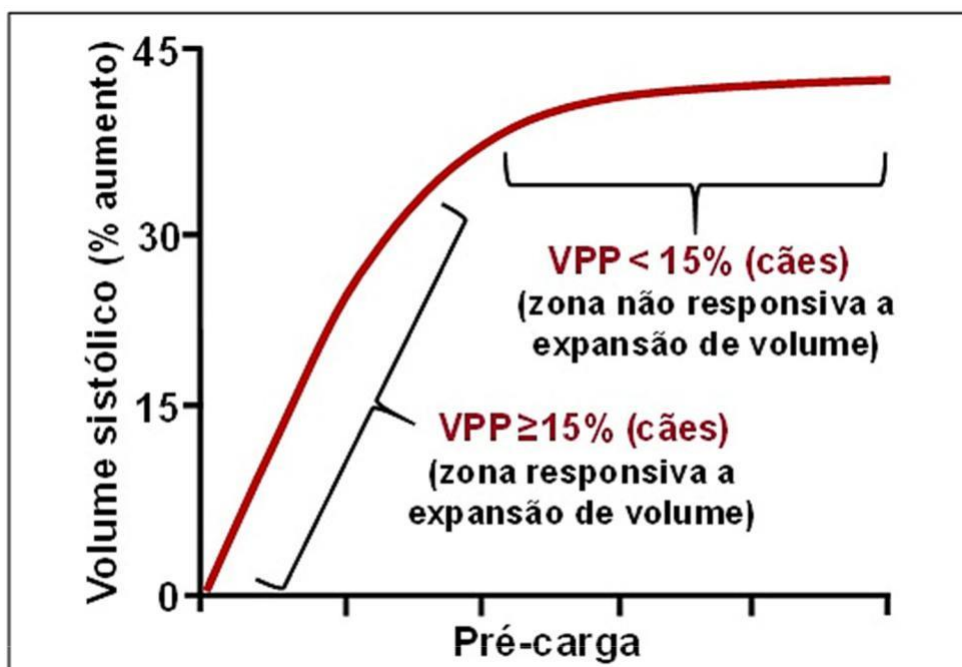
Os índices estáticos de pré-carga, como a pressão venosa central (PVC), foram empregados por muitos anos para guiar a reposição volêmica em pacientes críticos porque refletem a pressão diastólica final. Entretanto, há evidências em humanos (MARIK *et al.*, 2009; MONNET *et al.*, 2016) e cães (CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019) de que tais ferramentas não apresentam uma habilidade preditiva considerável da resposta a fluidoterapia. Em contraste, os índices dinâmicos de pré-carga, como a VPP, refletem as mudanças cíclicas no VS induzidas pela ventilação mecânica e são capazes de distinguir, com elevada precisão diagnóstica, cães respondedores e não respondedores à expansão volêmica (FANTONI *et al.*, 2017; CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019; GONÇALVES *et al.*, 2020).

A VPP é um dos índices preditivos de fluído-responsividade mais estudados no homem, embora sua aplicabilidade clínica seja restrita a pacientes sob ventilação mecânica (TEBOUL *et al.*, 2018). A partir dos anos 2000, estudos clínicos no homem demonstraram que a VPP permite discriminar, com elevada sensibilidade e especificidade, indivíduos respondedores dos não respondedores à expansão volêmica (MICHARD *et al.*, 2000). Estudos subsequentes comprovaram a acurácia diagnóstica da VPP e, a partir do conjunto de evidências obtido desde então, revisões sistemáticas com metanálise demonstram que a VPP é um parâmetro de elevada confiabilidade na predição da fluído-responsividade (MARIK *et al.* 2009). Em uma revisão sistemática incluindo 29 estudos, na qual 56% dos indivíduos foram

respondedores à expansão volêmica, definiu que valores VPP $\geq 12-13\%$ apresentam capacidade preditiva da fluido-responsividade com aproximadamente 90% de sensibilidade e especificidade (MARIK *et al.*, 2009).

Na medicina veterinária, mais especificamente em cães, o comportamento da VPP é semelhante ao que é mostrado em humanos, apesar da menor quantidade de pesquisas. Estudos experimentais, utilizando animais hígidos, identificaram limiares de VPP $>15-16\%$ para identificação de respondedores, valores ligeiramente maiores que os observados em humanos (Figura 2) (FANTONI *et al.*, 2017; CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019; GONÇALVES *et al.*, 2020). Tendo em vista que a VPP é diretamente influenciada pela interação coração-pulmão durante a ventilação mecânica, é provável que as diferenças nos valores de corte da VPP entre humanos seja atribuída a diferenças na complacência do sistema respiratório entre espécies (PEREL *et al.*, 1998).

Figura 2 - Cães com o coração operando na porção ascendente da curva de Frank-Starling são respondedores à expansão volêmica e apresentam aumento da VPP para valores acima do ponto de corte.



Fonte: Adaptado de Teboul *et al.*, 2019.

A precisão diagnóstica de um teste clínico quantitativo binário, assim como seu ponto de corte ideal, pode ser determinada pela análise da curva *Receiver Operating Characteristics* (ROC). A área sob a curva (AUROC), a qual pode variar numericamente entre 0,5 e 1 é diretamente proporcional à capacidade de uma variável discriminar uma resposta binária. Um valor de AUROC = 1 corresponde a uma habilidade discriminatória perfeita; enquanto um valor de AUROC = 0,5 corresponde a ausência de habilidade discriminatória (resultado análogo a chance do lançamento de uma moeda resultar em cara ou coroa) (RAY *et al.*, 2010). As pesquisas mais recentes avaliando a VPP em cães apontaram valores de AUROC de 0,89 (FANTONI *et al.*, 2017), 0,976 (CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019) e 0,93 (GONÇALVES *et al.*, 2020).

No homem, Cannesson *et al.* (2011) identificaram que, valores de VPP no intervalo de 9% a 13% correspondem a uma zona de incerteza diagnóstica, denominada como *gray zone*. (CANNESON *et al.*, 2011), Enquanto valores acima de 13% ou abaixo de 9% são capazes de prever com elevada confiabilidade as respostas positiva e negativa à expansão de volume, respectivamente, valores de VPP dentro do intervalo da *gray zone* concentram maior chance da obtenção de resultados falsos positivos e falsos negativos. Em cães, o cálculo da *gray zone* da VPP apontou como incertos os intervalos de VPP entre 15-16% (CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019) e entre 6,15-15,6% (GONÇALVES *et al.*, 2020), valores que abrangeram 13% e 36% da população estudada, respectivamente. Portanto, para a utilização correta da VPP, deve-se conhecer os fatores que podem prejudicar a sua acurácia diagnóstica, alargando a faixa de valores de VPP onde a resposta à expansão volêmica é incerta.

2.3. Limitações no uso da VPP

Além da necessidade de ventilação mecânica, situações que, por si só, causem alterações no VS ou interfiram nos efeitos hemodinâmicos associados a interação coração-pulmão durante a ventilação mecânica (Quadro 1) resultarão em um alargamento da *gray zone*, aumentando a incidência de erros diagnósticos (DE BACKER *et al.*, 2009; CANNESON *et al.*, 2011; MICHARD *et al.*, 2015).

Quadro 1 - Fatores limitantes ao uso da VPP, sua influência na acurácia diagnóstica e explicação fisiológica para a predição incorreta da fluido-responsividade.

Fator limitante	Erro diagnóstico	Explicação fisiológica
Irregularidades do ritmo cardíaco	Falso positivo	Provocam oscilações do VS, interferindo nas oscilações secundárias à ventilação mecânica
Relação entre frequência cardíaca e respiratória <3,6	Falso negativo	Devido à taquipneia relativa, o tempo expiratório é insuficiente para que seja observada a PP _{min}
Volume corrente baixo (<8 mL/kg em humanos)	Falso negativo	Provoca uma menor alteração da pressão intrapleural, minimizando as alterações cíclicas do VS
Assincronia paciente-ventilador	Falso negativo e falso positivo	Provoca alterações na pressão intrapleural, modificando o retorno venoso e as alterações cíclicas do VS
Aumento da pressão intra-abdominal (obesidade mórbida, pneumoperitônio)	Falso positivo	Reduz a complacência da parede torácica, resultando em maiores alterações da pressão intrapleural para um mesmo volume corrente
Cirurgias de tórax aberto	Falso negativo	Impede que o aumento da pressão intrapleural reduza o fluxo sanguíneo da veia cava, minimizando as alterações cíclicas do VS

Fonte: Adaptado de Michard *et al.*, 2015.

Em humanos, para que o VPP apresente boa habilidade preditiva da fluido-responsividade, além da ausência de assincronia paciente-ventilador, há a necessidade de ajuste do VT para valores ≥ 8 mL/kg (MICHARD *et al.*, 2015). Entretanto, há atualmente uma tendência em reduzir o V_T para valores < 8 mL/kg visando proteger os pulmões contra injúria mecânica induzida pelo ventilador (*ventilator induced lung injury*, VILI) (MICHARD *et al.*, 2015). Muito embora exista consenso com relação importância do emprego de V_T reduzido em pacientes com inflamação/lesão pulmonar pré-existente para prevenir a VILI, tal estratégia vem sendo questionada como abordagem de rotina no centro cirúrgico. Recentemente, ensaios clínicos em humanos não detectaram diferença na incidência de complicações respiratórias durante sete dias do período pós-operatório entre pacientes anestesiado por pelo menos duas horas sob ventilação com volume corrente convencional (10 mL/kg) ou volume corrente reduzido (6 mL/kg) (KARALAPILLAI *et al.*, 2020).

A maior limitação ao emprego clínico da VPP parece ser nas unidades de terapia intensiva, onde a ventilação mecânica é realizada com valores de V_T reduzidos para proteger os pulmões contra a VILI. Em estudo multicêntrico envolvendo 556 pacientes sob ventilação mecânica em unidades de terapia intensiva francesas, Biais *et al.* (2014) observaram que a VPP apresentou valores AUROC = 0,73 e *gray zone*

entre 4-17%, indicando baixa acurácia preditiva em pacientes ventilados a ventilação protetora dos pulmões ($V_T < 8$ mL/kg) (BIAIS *et al.* 2014). Visando contornar o problema da baixa acurácia da VPP na predição da fluido-responsividade em pacientes sob ventilação mecânica com baixo V_T , Myatra *et al.* (2017) obtiveram sucesso ao aumentar temporariamente o V_T de 6 mL/kg (AUROC da VPP = 0,69) para 8 mL/kg (AUROC da VPP = 0,91) (MYATRA *et al.* 2017). Muito embora seja provável que o V_T exerça uma influência importante na acurácia diagnóstica do VPP em cães, ainda se desconhece qual seria o V_T ideal para a predição da fluido-responsividade por esta ferramenta. Em cães saudáveis ventilados com V_T convencional (12 mL/kg), Celeita-Rodríguez *et al.* (2019) observaram que a VPP apresentou excelente acurácia diagnóstica (AUROC = 0,976 e uma *gray zone* entre 15-16%). Portanto, na maioria dos cenários, a aplicabilidade da VPP é maior na sala de cirurgia (pulmões saudáveis, suportando V_T mais elevado) do que na terapia intensiva.

Em adição aos fatores limitantes expostos, a localização da artéria a partir da qual o sinal de pressão é obtido para mensuração da VPP também pode influenciar a acurácia diagnóstica do método, uma vez que, em artérias periféricas, a PAS pode ser significativamente maior devido ao fenômeno de reflexão de onda (O'ROURKE & YAGINUMA, 1984). Conforme a onda de pulso, determinada primariamente pelo VS a cada ciclo cardíaco, caminha das artérias centrais para as periféricas, ocorre a ramificação dos vasos com conseqüente estreitamento gradual do seu lúmen. O aumento da resistência à progressão da onda de pulso anterógrada (que se move do centro para a periferia) provoca o aparecimento de ondas retrógradas (que se movem no sentido inverso ao fluxo). A colisão entre ambas resulta na elevação da onda de pressão, com conseqüente aumento da PAS na periferia (O'ROURKE & YAGINUMA, 1984).

No homem, Pauca *et al.* (1982) compararam as diferenças das pressões mensuradas nas artérias aorta e radial. Enquanto PAD e PAM não diferiram substancialmente, a PAS na artéria radial foi de 10 a 35 mmHg mais elevada que a PAS na aorta. Monteiro *et al.* (2013) submeteram uma pequena população de cães hípidos a oito diferentes cenários hemodinâmicos, induzidos farmacologicamente, para avaliar o comportamento das mensurações de pressão obtidas por cateteres inseridos nas artérias carótida, femoral e dorsal podal. As maiores diferenças foram observadas na PAS, a qual se apresentou, nos estados de hipotensão, mais alta nas artérias centrais, mas, em estados de normo ou hipertensão, mais alta nas artérias

periféricas. Alterações na resistência vascular sistêmica (RVS) modificam a heterogeneidade da PAS no organismo, visto que na vasodilatação há uma menor contribuição da reflexão de onda, enquanto situações de vasoconstrição contribuem para a amplificação da PAS na periferia (MCGHEE & BRIDGES, 2002; NELSON *et al.*, 2010). Mudanças na frequência cardíaca (FC) também interferem na disparidade entre as medidas porque, conforme ocorre o aumento da FC, as ondas retrógradas retornam em estágios tardios do ciclo cardíaco e não causam amplificação da PAS (NELSON *et al.*, 2010; MONTEIRO *et al.*, 2013).

2.4. Uso do desafio volêmico e possíveis repercussões na função diastólica

A fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas visa adequar a administração de fluidos de acordo com as necessidades individuais de cada paciente. A otimização do DC/VS, baseada na relação curvilínea entre VS e pré-carga descrita na curva de Frank-Starling, vem sendo empregada como meta hemodinâmica para a expansão de volume (MICHARD, 2005; MICHARD *et al.*, 2007). De acordo com a estratégia de fluido-responsividade, a administração de fluidos seria benéfica somente até o ponto em que houver aumento significativo do VS/DC, geralmente considerado como incremento $\geq 15\%$ (CECCONI *et al.*, 2011). A aplicação clínica desta estratégia em humanos gravemente enfermos pode resultar em redução da taxa de mortalidade, do tempo de permanência na terapia intensiva e da duração da ventilação mecânica (BEDNARCZYK *et al.*, 2017).

A prova de carga consiste em um volume relativamente reduzido de fluido administrado durante um curto espaço de tempo, sendo empregado clinicamente para correção do déficit hídrico e, na ausência de índices dinâmicos de pré-carga, distinguir pacientes que apresentam reserva de pré-carga cardíaca (CECCONI *et al.*, 2011). No caso de resposta positiva (incrementos do VS/DC $\geq 10-15\%$), o indivíduo pode receber, de maneira controlada, provas de carga adicionais visando a otimização do VS/DC. Por outro lado, na presença de resposta negativa (incrementos do VS/DC $< 10-15\%$), a administração de provas de carga é interrompida e o volume excedente de fluido é limitado apenas àquele correspondente ao última prova de carga (CARSETTI *et al.*, 2015).

Na medicina veterinária a aplicação do conceito de fluido-responsividade em pacientes gravemente enfermos ainda se encontra na sua infância. Em estudo retrospectivo envolvendo cães admitidos na emergência, Silverstein *et al.* (2012)

observaram que os animais onde houve normalização da pressão arterial dentro de uma hora após a ressuscitação volêmica apresentaram maiores taxas de alta hospitalar, quando comparados aos animais que permaneceram hipotensos após a expansão volêmica inicial. Não há neste estudo, entretanto, uma descrição clara com respeito a estratégia empregada para ressuscitação volêmica. Os consensos publicados sobre fluidoterapia em medicina veterinária não determinam um padrão sobre o volume ou a duração da infusão de provas de carga para cães e gatos, sendo que o volume de cristaloides isotônicos recomendados para serem administrados de forma fracionada em animais chocados podem variar entre 3 a 20 mL/kg (DAVIS *et al.*, 2013; GRUBB *et al.*, 2020).

Uma das principais preocupações durante a rápida administração de fluidos em pacientes chocados é o desenvolvimento de edema pulmonar, atribuído ao aumento da pressão hidrostática capilar causada pelo aumento excessivo das pressões de enchimento do ventrículo/átrio esquerdo. Neste contexto, a avaliação ecocardiográfica a beira-leito pode ser um instrumento importante para prevenir o edema pulmonar secundário à sobrecarga de volume (SCHOBER *et al.*, 2008). Em um coração saudável, a pressão de enchimento do VE é similar ao gradiente pressórico atrioventricular, essencialmente determinado pela pressão atrial esquerda e pressão nas veias/capilares pulmonares (DE MADRON, 2016). As variáveis ecocardiográficas empregadas para a avaliação da função diastólica e pressão de enchimento do VE são apresentadas no quadro 2.

Quadro 2 – Variáveis ecocardiográficas utilizadas para avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo.

Variável	Método de obtenção	Análise/Interpretação
Onda E	Mensuração da velocidade do fluxo transmitral no ponto de abertura máxima da valva mitral (corte apical de quatro câmaras)	Velocidade do fluxo transmitral durante o enchimento diastólico passivo (após a onda T do eletrocardiograma)
Onda A	Idem onda E	Velocidade do fluxo transmitral durante o enchimento diastólico associado a contração atrial (após a onda P do eletrocardiograma)
Onda E'	Mensuração da velocidade de relaxamento do miocárdio (Doppler tecidual) nas inserções septal e parietal da valva mitral (Corte apical de quatro câmaras).	Velocidade de relaxamento do miocárdio durante o enchimento diastólico passivo (após a onda T do eletrocardiograma), calculado como a média entre os valores septal e parietal)
TRIV	Mensuração simultânea do fluxo aórtico e do fluxo transmitral (Corte apical de cinco câmaras).	Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV): Intervalo de tempo entre o fechamento da válvula aórtica (determinado pelo término do fluxo aórtico) e abertura da válvula mitral (determinado pelo início do fluxo transmitral).

Fonte: Adaptado de Nagueh *et al.*, 2016.

Entre os métodos de monitoração hemodinâmica, que incluem a cateterização do coração para mensuração das pressões intracardíacas, a ecocardiografia transtorácica ganhou espaço por ser um procedimento não invasivo, de custo relativamente baixo e que apresenta uma boa concordância com os métodos invasivos (OMMEN *et al.*, 2000; SCHOBER *et al.*, 2008). Algumas variáveis ecocardiográficas obtidas através da análise do fluxo transmitral e do Doppler tecidual estão presentes em consensos para estimar a pressão de enchimento do VE no homem (NAGUEH *et al.*, 2016). Ommen *et al.* (2000) descreveram que a relação entre as ondas E/E' é capaz de identificar estados de normalidade (relação E/E' <8) ou de elevações excessivas (relação E/E' >15) na pressão diastólica do VE (OMMEN *et al.*, 2000).

Estimar a pressão de enchimento do VE pode ser útil para identificar se o coração é responsável pela sintomatologia respiratória do paciente, mas é um grande desafio dentro do exame ecocardiográfico (DE MADRON, 2016). Schober *et al.* (2008) compararam variáveis ecocardiográficas de função diastólica com parâmetros hemodinâmicos invasivos (pressão de oclusão da artéria pulmonar) em cães

submetidos à sobrecarga de volume com coloides sintéticos (77 a 112 mL/kg durante 52 a 105 minutos) (SCHOBER *et al.*, 2000). Neste estudo, os autores observaram que uma relação entre a onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) aumentada (relação E/TRIV >2,2) é capaz de discriminar, com elevada sensibilidade e especificidade, animais com pressão atrial esquerda elevada (estimada como pressão de oclusão da artéria pulmonar >15 mmHg) (SCHOBER *et al.*, 2000).

Segundo de Madron (2016), a disfunção diastólica pode se instalar antes mesmo da disfunção sistólica. A diástole com relaxamento retardado, diástole pseudonormal e diástole restritiva são padrões patológicos de disfunção diastólica que acometem, de forma progressiva, o coração doente, como na endocardiose mitral em cães (DE MADRON 2016) (Quadro 3). Tais padrões de disfunção diastólica progressiva também ser observados em pacientes com sobrecarga volêmica. Na presença de um padrão restritivo de disfunção diastólica a administração de fluidos pode ser contraindicada ou deve ser realizada com extremo cuidado (MILLER & MANDEVILLE. Em pacientes humanos com instabilidade hemodinâmica causada pela sepse severa/choque séptico, a presença de disfunção sistólica (definida como onda E' <8 cm/segundo) foi um preditor de mortalidade importante, contrastando com a ocorrência de disfunção sistólica (fração de ejeção <50%), a qual não se associou com maior mortalidade (LANDESBURG *et al.* 2012).

Quadro 3 - Classificação dos tipos de disfunção diastólica em cães segundo as variáveis demonstradas no quadro 2.

Parâmetro	Normal	Atraso no relaxamento (1A)	Atraso no relaxamento (1B)	Pseudonormal	Restritivo
Relação E/A	1,08	<1	<1	≈1	>2
TRIV (ms)	47	>65	>65	41-65	<41
E/E'	<12	<12	≥12	≥12	≥12

Fonte: Adaptado de de Madron, 2016.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESES

O presente estudo objetivou comparar a acurácia diagnóstica da VPP, obtida nas artérias aorta abdominal (VPP_{central}) ou podal dorsal (VPP_{periférica}), em prever a fluido-responsividade em cães normovolêmicos. O objetivo secundário foi avaliar os efeitos de uma prova de carga (10 mL/kg de solução de Ringer Lactato durante 5 minutos) nos índices ecocardiográficos de função diastólica do VE.

Com base no estado atual do conhecimento, formulou-se a hipótese de que a VPP_{central} resultaria em maior acurácia diagnóstica que a VPP_{periférica} (CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019; GONÇALVES *et al.*, 2020). Também formulou-se a hipótese de que a avaliação ecocardiográfica da função diastólica poderia contribuir com informações importantes com relação risco da prova de carga proposta causar elevações excessivas da pressão de enchimento do VE em animais normovolêmicos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Animais

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Estadual Paulista – campus de Botucatu) sob o protocolo de número 247/2018. Trinta cães hígdos, apresentando de 1 a 5 anos de idade e pesando de 15 a 30 kg, foram selecionados para esterilização cirúrgica (orquiectomia ou ovariectomia). A avaliação pré-operatória foi realizada por anamnese com seus respectivos tutores, exame físico, hemograma completo e bioquímica sérica. Todos os responsáveis pelos animais assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2. Técnica anestésica e variáveis monitoradas

Posteriormente ao jejum alimentar de 8 horas, sem restrição de água, os animais foram pré-medicados, pela via intramuscular, com 0,5 mg/kg de morfina (Dimorf, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., SP, Brasil) e 0,022 mg/kg de atropina (Pasmox, Isofarma Industrial Farmacêutica Ltda., CE, Brasil). A anestesia geral foi induzida, 15 minutos depois, com a administração dose-resposta de propofol (Propovan, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., SP, Brasil) através de um cateter 20G (BD Insyte®, Becton Dickinson, MG, Brasil) introduzido em uma das veias cefálicas. Após a intubação orotraqueal, a anestesia geral foi mantida com isoflurano (Isoforine, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., SP, Brasil), diluído em oxigênio puro.

Realizou-se ventilação mecânica na modalidade volume-controlado durante a anestesia. O V_T e a relação entre os tempos inspiratório e expiratório foram mantidos em 12 mL/kg e 1:2, respectivamente. Instituiu-se pausa inspiratória correspondente a 30% do tempo inspiratório para obtenção de pressão de platô (P_{plat}) nas vias aéreas. As pressões de pico (P_{pico}) e P_{plat} foram registradas durante o procedimento. A frequência respiratória (f) foi ajustada para manter os valores de dióxido de carbono ao final da expiração ($ETCO_2$) entre 35 e 40 mmHg. A oximetria de pulso (SpO_2) foi monitorada através de um sensor posicionado na língua do animal. A concentração de isoflurano ao final da expiração (ET_{iso}), mensurada através de um analisador de gases infravermelho (Dräger Primus, Drägerwerk AG & Co., Alemanha), foi ajustada para manter uma profundidade anestésica moderada (ausência de assincronia

paciente-ventilador e reflexos palpebrais e diminuição do tônus muscular da mandíbula). A temperatura esofágica foi mantida acima de 36,5 °C através de um colchão térmico elétrico e um dispositivo de aquecimento de ar (Bair Hugger, Arizant Healthcare, Estados Unidos da América).

Com o emprego da técnica de Seldinger, um cateter de termodiluição 4 *French* com 22 cm de comprimento (Cateter PiCCO PV2014L22-A, Pulsion Medical Systems, Fedkirchen, Alemanha) foi introduzido na artéria aorta abdominal através da punção da artéria femoral. Um cateter venoso central 18G com 20 cm de comprimento, foi inserido na veia jugular externa até sua extremidade se posicionar a entrada da cavidade torácica, na altura do segundo par de costelas. Bolus consecutivos de 5 mL de solução salina refrigerada (≤ 5 °C) foram administradas no cateter venoso central para mensuração do DC por meio da técnica de termodiluição transpulmonar (DC_{TDTP}). A média de três curvas de termodiluição consecutivas foi calculada para obter o DC_{TDTP} a cada momento. A FC fornecida pelo monitor hemodinâmico (PulsioFlex, Pulsion Medical Systems, Estados Unidos da América) foi registrada para o cálculo do VS pela termodiluição transpulmonar ($VS_{TDTP} = DC_{TDTP} / FC$).

Um cateter 20G de 3 cm de comprimento (BD Insite®, Becton Dickinson, MG, Brasil) foi inserido na artéria dorsal podal, no membro contralateral ao cateter aórtico. Ambos os cateteres arteriais foram conectados por meio de tubulação preenchida com solução salina heparinizada (5 UI/mL) a transdutores de pressão independentes, os foram conectados a dois monitores (PulsioFlex, Pulsion Medical Systems, Estados Unidos da América; DX-2020, Philips Dixtal Biomédica Ltda., SP, Brasil), equipados com a tecnologia PiCCO™ para mensuração da VPP e aferição da pressão invasiva. Os transdutores foram nivelados na altura do coração (manúbrio), zerados com base na pressão atmosférica antes do experimento.

Os valores de $VPP_{central}$ e $VPP_{periférica}$ foram obtidos pelos cateteres posicionados nas artérias aorta abdominal e dorsal podal, respectivamente. A PAM de ambas as artérias e a PVC, monitorada através do cateter venoso central, foram registradas. O índice cardíaco e índice de volume sistólico mensurados pela termodiluição transpulmonar (IC_{TDTP} e IVS_{TDTP}) foram calculados pela indexação do DC_{TDTP} e do VS_{TDTP} em relação à área de superfície corpórea ($ASC = \text{peso em gramas}^{2/3} \times 10,1 \times 10^{-4}$). O índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) foi calculado pela seguinte equação: $IRVS = (PAM_{central} - PVC) / IC_{TDTP} \times 79,9$.

Com os animais posicionados em decúbito lateral esquerdo, um transdutor

ultrassonográfico setorial, com faixa de frequência de 4 a 8 MHz, foi posicionado entre o quinto e o sexto espaço intercostal para visualização do corte apical de quatro câmaras (ACUSON NX3 Elite, Siemens Medical Solutions, Estados Unidos da América). O volume de amostragem do Doppler foi situado no ponto de maior abertura dos folhetos da válvula mitral para mensuração da velocidade máxima do fluxo transmitral durante as fases inicial (onda E) e final (onda A) da diástole. O Doppler tecidual foi posicionado na porção septal e lateral do anel mitral para aferição da velocidade máxima de movimentação do anel mitral na sua porção septal (onda E' _(septal)) e na sua porção lateral (onda E' _(septal)) no início da diástole. A onda E' _(septal/lateral) foi calculada a média aritmética entre as medidas na porção septal e lateral do anel mitral. A razão E/E' _(septal/lateral) foi calculada como estimativa da pressão de enchimento do VE, onde valores >12 representam elevação excessiva da pressão de enchimento VE (DE MADRON, 2016). Todos os índices de função diastólica foram mensurados em três ciclos cardíacos consecutivos por um único operador.

Língua, pálpebras e face interna dos lábios foram fotografadas imediatamente após a intubação orotraqueal e ao término da anestesia para avaliação qualitativa, feita por um observador externo, da possível presença de edema periférico secundário as provas de carga.

4.3. Divisão dos grupos de acordo com a resposta à expansão volêmica

Em seguida a colocação dos cateteres/preparo do animal, cuja duração foi de 60 a 90 minutos, anteriormente ao procedimento cirúrgico, uma prova de carga de 10 mL/kg de solução de Ringer Lactato (Ringer com Lactato, Halexistar Indústria Farmacêutica S/A, GO, Brasil) foi administrada pelo cateter venoso central durante 5 minutos. O volume total para cada animal foi dividido em 5 seringas de 60 mL e cada uma delas foi administrada manualmente durante um minuto para controle da velocidade de infusão. O aumento percentual no VS_{TDTP} induzido pela prova de carga (ΔVS_{TDTP}) foi calculado da seguinte forma: $\Delta VS_{TDTP} = VS_{TDTP}$ (após a prova de carga)

– VS_{TDTP} (basal) / VS_{TDTP} (basal) x 100. Com base nesta alteração percentual, os animais foram classificados inicialmente como respondedores ($\Delta VS_{TDTP} \geq 15\%$) ou não respondedores ($\Delta VS_{TDTP} < 15\%$) à expansão volêmica.

Estudos anteriores demonstraram que cães saudáveis e normovolêmicos são, frequentemente, respondedores à expansão volêmica (CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019; DE OLIVEIRA *et al.*, 2021). Portanto, para obter o mesmo número de indivíduos

em ambos os grupos ($n = 15$ por grupo), provas de carga adicionais foram administradas em alguns animais para induzir o estado de não responsividade. Inicialmente, os grupos eram determinados de forma alternada para cada animal. Se um animal designado como não respondedor apresentasse $\Delta VS_{TDTP} < 15\%$ após a prova de carga inicial, a expansão volêmica era interrompida. Entretanto, caso o animal designado como não respondedor apresentasse resposta positiva ($\Delta VS_{TDTP} \geq 15\%$), provas de carga adicionais eram administradas até a obtenção de uma resposta negativa. Por outro lado, caso um animal designado como respondedor apresentasse resposta negativa após a primeira prova de carga, este era adicionado ao grupo dos não respondedores e o animal seguinte era designado para o grupo dos respondedores, com o objetivo de balancear o número de cães em cada grupo. O status de fluido-responsividade definitivo foi baseado na resposta a última prova de carga. Nas situações em que os cães receberam mais de uma prova de carga, o VS_{TDTP} obtido após a prova de carga anterior foi considerado como o novo valor basal para cálculo do ΔVS_{TDTP} .

4.4. Momentos de registro das variáveis

As variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas foram registradas imediatamente antes e após a prova de carga que definiu a condição de fluido-responsividade de cada animal. Ao término da coleta dos parâmetros, os animais foram submetidos à esterilização cirúrgica. Após o fim do procedimento, os cateteres foram removidos, com exceção do cateter inserido na veia cefálica, e os cães permaneceram em um ambiente destinado à recuperação pós-anestésica. A duração total da anestesia, tempo até a remoção da sonda endotraqueal e possíveis intercorrências durante os períodos trans e pós-operatórios foram registrados.

4.5. Cálculo do tamanho amostral e análise estatística

Os resultados foram analisados por softwares estatísticos (GraphPad Prism 6.02, GraphPad, Estados Unidos da América; MedCalc 18.2.1, MedCalc Software BVBA, Bélgica). A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis com distribuição simétrica e assimétrica estão descritas como média \pm desvio padrão e mediana \pm valores mínimo e máximo, respectivamente.

Dados demográficos (peso corpóreo, duração total da anestesia e tempo até a remoção do tubo orotraqueal), ET_{iso} e variáveis respiratórias (f , P_{pico} , P_{plat} , $ETCO_2$ e

SpO₂) foram comparados entre grupos através do teste t de Student (distribuição simétrica) ou teste de Mann-Whitney (distribuição assimétrica).

As variáveis hemodinâmicas registradas antes e depois da prova de carga que definiu a condição de fluido-responsividade foram submetidas à análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas ao longo do tempo, seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni. Os índices ecocardiográficos de função diastólica (distribuição assimétrica) foram comparados entre os grupos e entre os indivíduos do mesmo grupo pelos testes de Mann-Whitney e Wilcoxon, respectivamente.

A habilidade da VPP_{central} e da VPP_{periférica} distinguir respondedores de não respondedores foi avaliada pela análise da curva ROC. O ponto ótimo de corte para distinção dos estados de fluido-responsividade foi selecionado no ponto de maior sensibilidade e especificidade obtido pelo índice de Youden [sensibilidade + (especificidade – 1)]. Os valores de AUROC calculados para a VPP_{central} e VPP_{periférica} foram comparados dentre si como descrito por DeLong *et al.* (1988).

O intervalo dos pontos de corte que resultaram em baixa sensibilidade e especificidade (<90%) foi calculado e comparado com os intervalos de confiança (95%) do índice de Youden, obtidos através da população “*bootstrap*”, onde os dados da população original do estudo foram reamostrados aleatoriamente 1.000 vezes com reposição. A *gray zone* foi considerada como o maior destes dois intervalos. Indivíduos com grande probabilidade de responder ou não a uma prova de carga apresentam valores de VVP situados acima ou abaixo da *gray zone*, respectivamente. A percentagem de animais que apresentou valores de VPP_{central} e VPP_{periférica} dentro da *gray zone* foi calculada como uma estimativa da acurácia diagnóstica.

5. RESULTADOS

5.1. Resposta à expansão volêmica (Figura 3)

Um animal foi removido do estudo devido a presença de complexos ventriculares prematuros, de origem desconhecida, após a indução da anestesia geral. Dos 30 cães avaliados, 27 responderam ($\Delta VS_{TDTP} \geq 15\%$) e 3 não responderam ($\Delta VS_{TDTP} < 15\%$) a primeira prova de carga. Dos 27 respondedores a expansão volêmica inicial, 15 foram selecionados para compor o grupo dos respondedores e 12 receberam proas de carga adicionais para indução da resposta negativa à expansão volêmica. Dos 12 cães que receberam a segunda prova de carga, 11 apresentaram

resposta negativa. Um único animal necessitou de uma terceira prova de carga para atingir o estado de não responsividade. No geral, 3 cães foram classificados como não respondedores após a primeira prova de carga, 11 cães após a segunda prova de carga, e um cão após a terceira prova de carga (Figura 3).

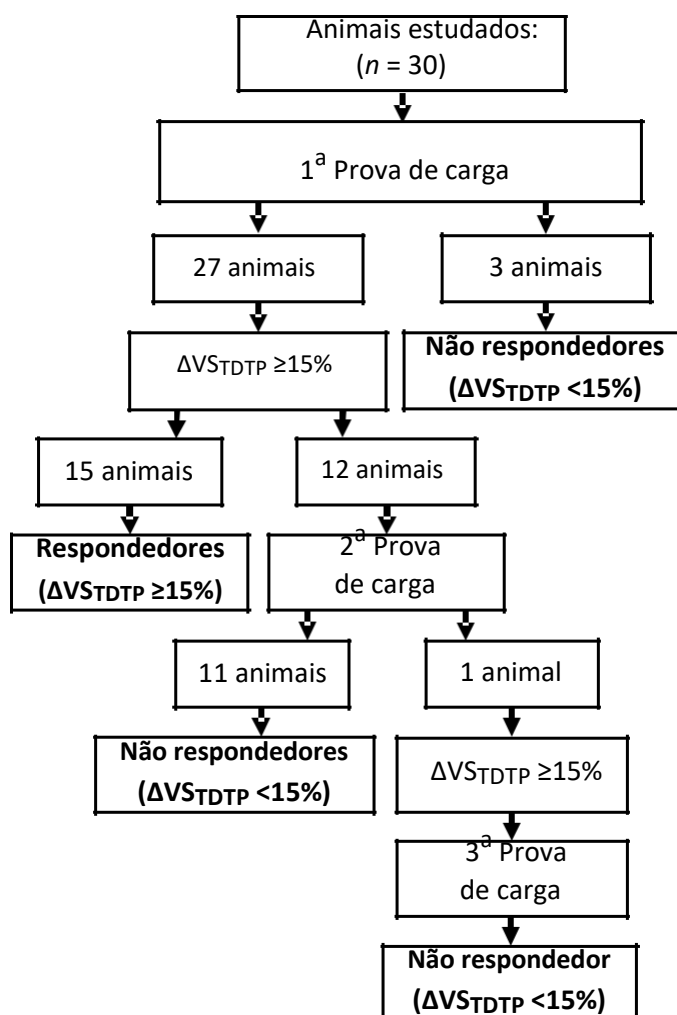


Figura 3 - Protocolo de administração das provas de carga para obter a mesma quantidade de animais em cada grupo experimental ($n = 15$ por grupo).

5.2. Variáveis demográficas, respiratórias e parâmetros de recuperação anestésica

O peso corpóreo não diferiu entre os grupos ($22 \pm 4,3$ kg), compostos por 11 fêmeas/4 machos (respondedores) e 9 fêmeas/6 machos (não respondedores). Não houve diferença entre grupos para a dose total de propofol ($5,5 \pm 1,3$ mg/kg), ET_{iso} [1,4% (1,3-1,7%)] e duração total da anestesia (154 ± 30 minutos). Os valores de f foram diferentes entre respondedores (9 ± 2 movimentos por minuto) e não

respondedores (11 ± 1 movimento por minuto) ($p = 0,002$). Os valores de P_{pico} [11,5 (8-16) cmH₂O], P_{plat} [10 (7-15) cmH₂O] e ETCO_2 (38 ± 3 mmHg) não apresentaram diferenças entre os grupos. Todos os animais mantiveram $\text{SpO}_2 \geq 95\%$ durante a anestesia.

O tempo até a remoção da sonda endotraqueal [9 (2-47) minutos] não diferiu entre os grupos. Um animal do grupo não respondedor apresentou recuperação prolongada da anestesia após receber 5 µg/kg de acepromazina pela via intravenosa ao término da anestesia (tempo até a remoção da sonda endotraqueal = 47 minutos).

Um animal do grupo respondedor desenvolveu, no dia seguinte ao procedimento, hematoma transitório na região da punção femoral, não necessitando de tratamento. Não foram observados sinais de edema, exceto por um cão do grupo não respondedor que recebeu 3 provas de carga, onde observou-se quemose transitória nas primeiras horas após a anestesia.

5.3. Efeitos da prova de carga na VPP_{central} , $VPP_{\text{periférica}}$ e demais parâmetros hemodinâmicos (Tabela 1)

Os valores de VPP_{central} e $VPP_{\text{periférica}}$, no momento anterior a prova de carga que definiu a fluido-responsividade, apresentaram-se mais elevados nos animais respondedores em relação aos não respondedores ($p < 0,0001$) (Tabela 1). A administração da prova de carga diminuiu a VPP_{central} e $VPP_{\text{periférica}}$ no grupo dos respondedores ($p < 0,0001$). No grupo dos não respondedores, a prova de carga causou diminuição da $VPP_{\text{periférica}}$ ($p = 0,03$) mas não da VPP_{central} ($p = 0,2$). Após a administração da prova de carga, tanto a VPP_{central} como a $VPP_{\text{periférica}}$ permaneceram mais elevadas no grupo dos respondedores ($p = 0,02$ para a VPP_{central} e $p = 0,04$ para a $VPP_{\text{periférica}}$).

O IC_{TDTP} apresentou-se mais elevado nos cães não respondedores antes ($p < 0,0001$) e após ($p = 0,0003$) a prova de carga que definiu o estado de fluido-responsividade. No grupo dos respondedores, a prova de carga incrementou o IC_{TDTP} em 30,1% ($p < 0,0001$) e não causou alterações na FC ($p > 0,99$). No grupo dos não respondedores, a FC aumentou 8,7% ($p = 0,002$) e o IC_{TDTP} aumentou 14,7% ($p < 0,0001$). Os animais não respondedores apresentaram valores mais elevados de IVS_{TDTP} em relação aos respondedores antes e após a prova de carga ($p < 0,0001$). A administração da prova de carga aumentou o IVS_{TDTP} em 30,3% ($p < 0,0001$) e em 5,1% ($p = 0,006$) nos cães respondedores e não respondedores, respectivamente.

O grupo dos não respondedores apresentou valores de PVC mais elevados antes da prova de carga ($p = 0,005$). A PVC aumentou em ambos os grupos após o prova de carga ($p < 0,0001$ para os respondedores e $p < 0,0003$ para os não respondedores). Não houve diferença significativa entre os grupos ou entre os momentos do mesmo grupo para PAM_{central} e $PAM_{\text{periférica}}$. O IRVS foi menor nos animais não respondedores no momento anterior a prova de carga ($p < 0,0001$). A administração do fluido diminuiu o IRVS em ambos os grupos ($p < 0,0001$ para os respondedores e $p = 0,007$ para os não respondedores).

O EVLWI foi maior no grupo de não respondedores em relação ao grupo de respondedores antes de prova de carga que definiu o status de fluido-responsividade ($p = 0.03$). Não houve diferença significativa entre grupos para o EVLWI após a prova de carga ($p = 0.07$). A prova de carga não causou elevação do EVLWI no grupo de repondedores ($p = 0.99$) e não respondedores ($p = 0.99$).

Tabela 1 - Efeitos da prova de carga (Ringer lactato, 10 mL/kg em 5 minutos) que definiu o status de fluido-responsividade [respondedor ou não respondedor à expansão volêmica (n = 15 por grupo)] nas variáveis hemodinâmicas e no índice de água extravascular pulmonar de cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica.

Variável	Grupo	Desafio volêmico	
		Antes	Após
VPP _{central} (%)	Respondedores	24±5	14±4*
	Não respondedores	12 ± 4†	10± 3†
VPP _{periférica} (%)	Respondedores	22±4	12±3*
	Não respondedores	11 ± 3†	9±3*†
FC (batimentos/min)	Respondedores	89 ± 11	92± 15
	Não respondedores	89 ± 11	100 ± 18*
IC _{TDTP} (L/min/m ²)	Respondedores	2,26 ± 0,36	2,94 ± 0,51*
	Não respondedores	3,41 ± 0,7†	3,91 ± 0,92*†
IVS _{TDTP} (mL/batimento/m ²)	Respondedores	25,4 ± 3,3	33,1 ± 3,1*
	Não respondedores	37,2 ± 4,5†	39,1 ± 3,5*†
PVC (mmHg)	Respondedores	1 ± 1	4±2*
	Não respondedores	3±2†	4±1*
PAM _{central} (mmHg)	Respondedores	67 ± 11	68±9
	Não respondedores	74 ± 10	73± 10
PAM _{periférica} (mmHg)	Respondedores	62 ± 12	63±9
	Não respondedores	66±9	65±9
IRVS (dinas/seg/cm ⁻⁵ /m ²)	Respondedores	2.383 ± 613	1.789 ± 326*
	Não respondedores	1.706 ± 328†	1.453 ± 253*
EVLWI (mL/kg)	Respondedores	8.4 ± 1.6	8.4± 1.4
	Não respondedores	10 ± 2.1	9.8± 1.9

VPP_{central}, variação da pressão de pulso em artéria central; VPP_{periférica}, variação da pressão de pulso em artéria periférica; FC, frequência cardíaca; IC_{TDTP}, índice cardíaco medido pela termodiluição transpulmonar; IVS_{TDTP}, índice de volume sistólico medido pela termodiluição transpulmonar; PVC, pressão venosa central; PAM_{central}, pressão arterial média em artéria central; PAM_{periférica}, pressão arterial média em artéria periférica; IRVS, índice de resistência vascular periférica; EVLWI, índice de água extravascular pulmonar.

*Diferença significativa do valor obtido antes da administração do desafio volêmico que definiu o status de fluido-responsividade ($p < 0,05$).

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

5.4. Acurácia da VPP_{central} e VPP_{periférica} na predição da fluido-responsividade (Figuras 4 e 5)

A AUROC (intervalo de confiança de 95%) da VPP_{central} [0,956 (0,871-1)] não diferiu ($p = 0,3$) da AUROC da VPP_{periférica} [0,991 (0,971-1)] (Figura 4). O ponto ótimo de corte para identificação de respondedores e a *gray zone* foram de >16% (14-18%) e >16% (14-17%) para VPP_{central} e VPP_{periférica}, respectivamente (Figura 5). A percentagem de animais dentro da *gray zone* foi maior para a VPP_{central} (27%) do que para a VPP_{periférica} (17%).

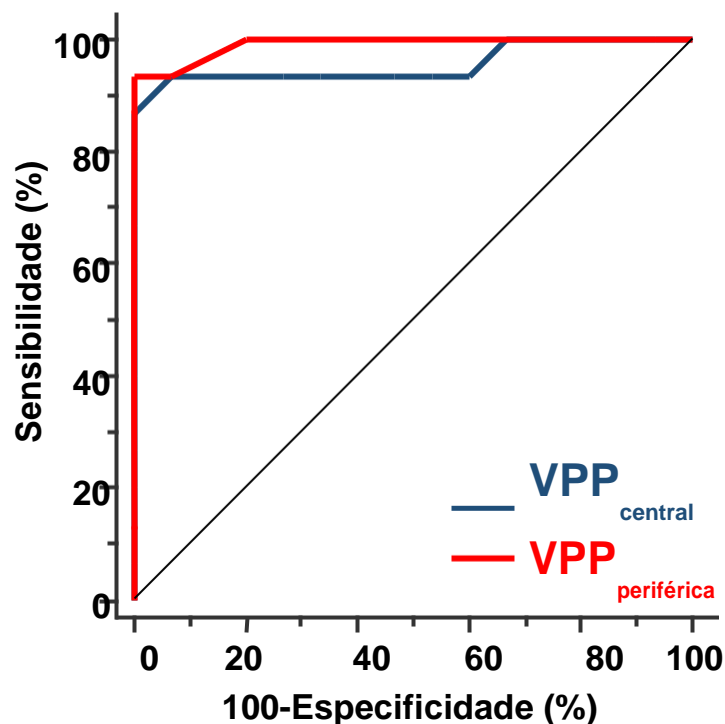


Figura 4 - Curvas *Receiver Operating Characteristics* (ROC) da variação da pressão de pulso mensurada em artéria central (VPP_{central}) e periférica (VPP_{periférica}) para discriminar a resposta à expansão volêmica em cães. A linha diagonal tracejada indica uma curva de referência, sem habilidade de discriminação (AUROC = 0,5).

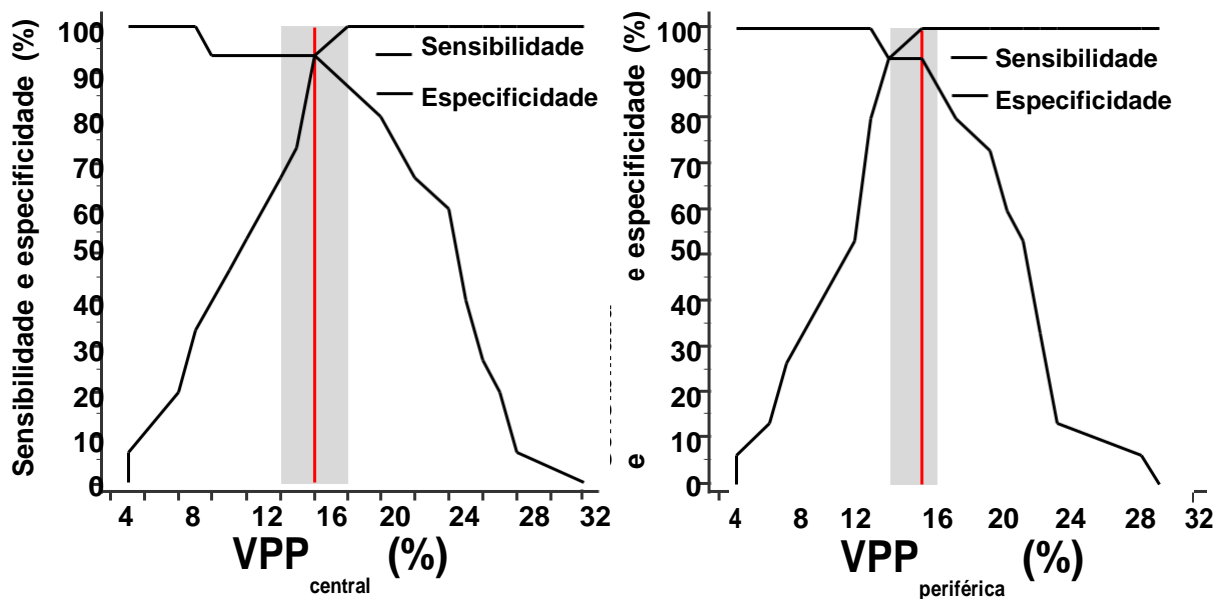


Figura 5 - Sensibilidade e especificidade da variação da pressão de pulso mensurada em artéria central (VPP_{central}) e periférica (VPP_{periférica}) para discriminar a resposta a expansão volêmica em cães. A área cinzenta representa a zona de incerteza diagnóstica (*gray zone*) e a linha vertical vermelha representa o ponto ótimo de corte para discriminar a resposta à expansão volêmica.

5.5. Efeitos da prova de carga que definiu o status de fluido-responsividade na função diastólica (Tabela 2)

Em um dos animais do grupo de não respondedores não foi possível obter imagem adequada para mensuração do fluxo transmitral. A prova de carga que definiu o status de fluido-responsividade (respondedor ou não respondedor) resultou em valores de onda E maiores no grupo de não respondedores em relação ao grupo de respondedores em ambos os momentos de observação (antes da prova de carga: $p = 0.002$, após a prova de carga: $p = 0.01$) (Tabela 2). A onda E aumentou após a prova de carga no grupo de respondedores ($p = 0.01$) e não respondedores ($p = 0.005$). A onda A não diferiu entre grupos antes ($p = 0.17$) ou após ($p = 0.20$) a prova de carga. No grupo de não respondedores a onda A aumentou após prova de carga A ($p = 0.02$); sem elevação de significância estatística no grupo de respondedores ($p = 0.05$). A razão E/A não diferiu entre grupos ($p = 0.38-0.72$) ou dentro de cada grupo ($p = 0.19-0.98$).

Não houve diferença entre grupos nos valores de $E'_{(septal)}$ antes ($p = 0.16$) e após ($p = 0.07$) a prova de carga que caracterizou o status de fluido-responsividade. A prova de carga aumentou o valor de $E'_{(septal)}$ no grupo de respondedores ($p = 0,002$)

e não respondedores ($p = 0,02$) a expansão volêmica.

O grupo de não respondedores apresentou valores de $E'_{(lateral)}$ maiores no grupo de não respondedores em relação aos respondedores antes da prova de carga que definiu o status de fluido-responsividade ($p = 0,004$). Os valores de $E'_{(lateral)}$ aumentaram no apenas grupo de respondedores ($p = 0.001$). Os valores de $E/E'_{(septal/lateral)}$ não diferiram entre grupos ($p = 0.12-0.79$) e dentro da cada grupo ($p = 0.50-0.70$).

Tabela 2 - Efeitos da prova de carga (Ringer lactato, 10 mL/kg em 5 minutos) que definiu o status de fluido-responsividade [respondedores (n = 15) ou não respondedores (n = 14) à expansão volêmica] nos índices ecocardiográficos de função diastólica de cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica.

Variável	Grupo	Prova de carga		Referência**
		Antes	Após	
Onda E (cm/seg)	Respondedores	54 (34–73)	59 (52–87)*	83
	Não respondedores	67 (51–87)†	73 (56–92)*†	(53–108)
Onda A (cm/seg)	Respondedores	29 (21–48)	35 (20–47)	43
	Não respondedores	34 (24–52)	40 (23–71)*	(38–52)
Razão E/A	Respondedores	1.74 (1.15–2.93)	1.77 (1.16–3.49)	1.66
	Não respondedores	1.90 (1.28–2.99)	1.81 (1.16–3.06)	(1.23–2.84)
E' _{septo} (cm/seg)	Respondedores	6 (4–9)	7 (5–11)*	6.8
	Não respondedores	8 (4–9)	9 (6–13)*	(5.7–13.2)
E' _{lateral} (cm/seg)	Respondedores	8 (5–11)	11 (6–14)*	9.3
	Não respondedores	10 (8–18)†	11 (7–14)	(7.5–11.9)
Razão E/E' _{septo}	Respondedores	8.7 (6.1–15.0)	8.2 (5.2–14.2)	11.8
	Não respondedores	9.4 (6.1–15.6)	8.6 (5.6–13.3)	(4.0–15.1)
Razão E/E' _{lateral}	Respondedores	6.4 (4.7–9.6)	6,3 (4.2–11.2)	8.9
	Não respondedores	6.2 (4.5–7.7)	6.6 (4.7–8.0)	(6.5–10.8)
Razão E/E' _{septo/lateral}	Respondedores	7.8 (5.4–12.0)	8.0 (5.0–11.8)	
	Não respondedores	7.6 (6.1–10.6)	7.3 (6.8–9.7)	≤ 12***

Onda E, velocidade máxima do fluxo transmitral no início da diástole; Onda A, velocidade máxima do fluxo transmitral no final da diástole; razão E/A, razão entre a velocidade máxima do fluxo transmitral no início e final da diástole; E' _(septo), velocidade máxima no lado septal do anel mitral no início da diástole; E' _(lateral), velocidade máxima no lado lateral do anel mitral no início da diástole; E/E' _(septo), razão entre a onda E e E' _(septo); E/E' _(lateral), razão entre a onda E e E' _(lateral); E/E' _(septo/lateral) razão entre a onda E e E' (calculado como a média aritmética dos valores E' _(septo) e E' _(lateral)).

*Diferença significativa do valor obtido antes da administração da prova de carga que definiu o status de fluido-responsividade.

†Diferença significativa entre respondedores e não respondedores.

**Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:499–507.

***De Madron, E. Echocardiographic evaluation of the left ventricle filling pressure. In: de Madron E, Chetboul V, Bussadori C, editors. *Clinical Echocardiographic of the Dog and Cat*. 1st ed. Elsevier Masson; 2016, pp. 139-150.

6. DISCUSSÃO

A VPP_{periférica} apresentou capacidade preditiva discretamente superior à VPP_{central} com base na análise da zona de incerteza diagnóstica. Porém, ambas as variáveis se mostraram úteis na predição da fluido-responsividade. Estes resultados foram diferentes dos reportados por estudos anteriores, onde a VPP_{central} demonstrou uma maior acurácia diagnóstica (CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019) que a VPP_{periférica} (GONÇALVES *et al.*, 2020). O presente estudo também demonstrou que a rápida administração de uma prova de carga com cristalóide isotônico (10 mL/kg de solução de Ringer Lactato durante 5 minutos), mesmo quando repetida para maximizar o VS, não induziu elevações excessivas da pressão de enchimento do VE em cães hípidos normovolêmicos.

Embora a fluido-responsividade tenha sido avaliada em animais hípidos, os quais não são candidatos à fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas, o presente estudo apresentou informações úteis sobre o emprego da VPP. O ponto ótimo de corte, capaz de prever animais respondedores à expansão volêmica (>16%) foi idêntico para a VPP mensurada em ambas as artérias e coincidiu com o ponto de corte de um estudo que avaliou a VPP através de um cateter femoral, utilizando o mesmo algoritmo automatizado (CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019). A AUROC da VPP_{central} (0,956) não diferiu da AUROC calculada para a VPP_{periférica} (0,991), o que sugere habilidade similar em discriminar o estado de fluido-responsividade. No entanto, segundo Ray *et al.* (2010), apenas a VPP_{periférica} poderia ser considerada como uma variável de excelente habilidade preditiva devido ao valor do seu intervalo de confiança de 95% inferior ser maior que 0,9. De acordo com a análise *post hoc* do tamanho amostral, o tamanho ideal da amostra para apontar diferença significativa (80% de poder estatístico, $p < 0,05$) entre as AUROC obtidas no presente estudo seria de 200 cães. Portanto, caso essa diferença realmente exista, é improvável que seja clinicamente relevante.

Em adição à excelente habilidade preditiva demonstrada pela análise da AUROC, a VPP_{periférica} obteve uma acurácia diagnóstica discretamente superior devido à *gray zone* mais estreita (14-17%, abrangendo 17% da população) do que a *gray zone* calculada para a VPP_{central} (14-18%, abrangendo 27% da população). Em cães anestesiados e submetidos à ventilação mecânica, a *gray zone* da VPP mensurada na artéria femoral (15-16%) (CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019) foi mais estreita do

que aquela apresentada pela VPP mensurada na artéria dorsal podal (6,15-15,6%) (GONÇALVES *et al.*, 2020). Tais diferenças podem ser atribuídas à artéria puncionada e ao emprego de diferentes algoritmos para o cálculo automatizado da VPP nestes estudos. No presente estudo, a VPP mensurada em ambas as artérias foi aferida simultaneamente pelo mesmo algoritmo, cujo cálculo considera como $PP_{\text{máx}}$ e $PP_{\text{mín}}$ a média dos quatro valores extremos de PP mensurados nos últimos 30 segundos (HOFER *et al.*, 2005). Outro fator importante que pode ter influenciado no desempenho da VPP é o comprimento do sistema (cateter + extensor + transdutor) para mensuração da pressão arterial. Uma coluna de fluido/tubulação excessivamente longa causa maior distorção (abafamento de onda ou *overdamping*) do sinal de pressão arterial (MCGHEE & BRIDGES, 2002; STOKER, 2004). Em decorrência da diferença de comprimento entre os cateteres utilizados nas artérias aorta abdominal (22 cm) e dorsal podal (3 cm), o sistema empregado para mensuração da pressão aórtica provavelmente apresentava-se abafado quando comparado ao sistema empregada para mensuração da pressão na artéria periférica (dorsal podal).

Como esperado, a prova de carga resultou em aumento da aceleração do fluxo de enchimento passivo do VE (onda E) e o fluxo de enchimento do VE associado a contração atrial (onda A). Devido ao uso de provas de cargas repetidas até a obtenção de resposta negativa em 12 de 15 animais do grupo de não respondedores, a velocidade de aceleração da onda E foi maior nos não respondedores em relação aos respondedores, os quais receberam apenas uma prova de carga. Observou-se também no grupo de não respondedores uma maior velocidade de aceleração do miocárdio na sístole (onda S) no grupo de não respondedores em relação aos respondedores, o que pode ser explicado pela lei de Frank-Starling, uma vez que a maior distensão das fibras miocárdicas ocasionada pelo maior aumento da pré-carga ocasiona maior força da contração.

Os índices ecocardiográficos de função diastólica do VE demonstraram que, mesmo nos animais que receberam repetidas provas de carga até a obtenção de resposta negativa à expansão volêmica (aumento no VS <15%), não houve evidência aumentos excessivos da pressão de enchimento do VE (onda E >120 cm/s; relação E/E' >12). Aumentos na relação E/E', além dos valores de referência para a espécie, sugerem que a pressão diastólica final do VE está causando um estiramento excessivo nas fibras do miocárdio (DE MADRON, 2016). Em humanos, a relação E/E' mostrou importante correlação linear positiva (coeficiente de correlação = 0,87) com

a pressão atrial esquerda estimada pela pressão de oclusão da artéria pulmonar (NAGUEH *et al.*, 1997). Uma relação E/E' >13 pode distinguir cães com insuficiência cardíaca congestiva secundária à endocardiose da válvula mitral com elevada sensibilidade (80%) e especificidade (83%) (TESHIMA *et al.*, 2005). A relação E/E' foi utilizada para identificar disfunção diastólica causada pela sobrecarga volêmica em humanos com doença renal crônica (KIM *et al.*, 2017). Nesta mesma classe de pacientes, uma relação E/E' >14,4 apresentou 63% de sensibilidade e 72% de especificidade como preditor de mortalidade (KIM *et al.*, 2013). Com base em estudos no homem, a aplicação da relação E/E' para identificar animais com disfunção diastólica secundária à sobrecarga volêmica merece maiores investigações.

No presente estudo, a avaliação ecocardiográfica da função diastólica foi limitada em decorrência da não mensuração do TRIV e, conseqüentemente, da relação E/TRIV. Em cães, a diminuição do TRIV (<45 milissegundos) e o aumento na relação entre a onda E e o TRIV (relação E/TRIV <2,5) são considerados marcadores importantes de sobrecarga de volume do coração esquerdo (SCHOBER *et al.*, 2008; DE MADRON, 2016). Estudos demonstram que uma relação E/TRIV >2,2 pode discriminar, com elevada sensibilidade (90%) e especificidade (100%), cães com pressão atrial esquerda elevada (>15 mmHg) induzida pela sobrecarga volêmica (SCHOBER *et al.*, 2008).

O volume de 10 mL/kg de solução de Ringer com Lactato, administrado em 5 minutos, foi adequado para avaliar a presença de reserva de pré-carga cardíaca. Dos 30 cães hípidos avaliados, 27 (90%) foram respondedores a primeira prova de carga. Estas observações estão em linha com estudos prévios em cães saudáveis anestesiados, onde 83% e 100% dos animais foram respondedores a provas de carga com 10 e 20 mL/kg de cristaloides, respectivamente (CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019; DE OLIVEIRA *et al.*, 2021). Coletivamente, estes resultados corroboram com a hipótese de que cães sadios normovolêmicos geralmente se encontram posicionados na porção ascendente da curva de Frank-Starling. O status de fluido-responsividade comumente encontrado em cães sadios, contrasta com pacientes humanos gravemente enfermos, onde apenas 50% dos indivíduos podem responder à expansão volêmica (MICHARD & TEBOUL, 2002; MARIK *et al.*, 2009). O volume de uma prova de carga deve ser suficiente para aumentar o estiramento das fibras do miocárdio na diástole (volume diastólico final) e, por conseguinte, aumentar a força de contração das fibras miocárdicas, como descrito pelo mecanismo de Frank-Starling

(CARSETTI *et al.*, 2015). Por outro lado, caso o volume de uma prova de carga com cristaloides seja muito pequeno, ou sua administração seja feita de maneira demasiadamente lenta, a avaliação da fluido-responsividade torna-se imprecisa porque o incremento na pré-carga é insuficiente para elevar o VS, ou a redistribuição do fluido para o interstício pode provocar resultados falso negativos (AYA *et al.*, 2017; TOSCANI *et al.*, 2017; ROGER *et al.*, 2019).

O volume de cristalóide empregado como prova de carga no presente estudo foi maior do que aquele habitualmente utilizado em humanos adultos (250 a 500 mL ou 3 a 7 mL/kg) (CECCONI *et al.*, 2011; CARSETTI *et al.*, 2015; MESSINA *et al.*, 2017). Consensos publicados na medicina veterinária sugerem, de maneira empírica, que o volumes de prova de carga com cristalóide isotônico de 3-10 mL/kg (DAVIS *et al.*, 2013) ou de 5-20 mL/kg (GRUBB *et al.*, 2020), administrado rapidamente para tratamento da hipotensão secundária à hipovolemia em animais anestesiados. A principal desvantagem de emprego de volumes maiores está associada ao risco de sobrecarga volêmica. Cães normovolêmicos que receberam duas provas de carga de 20 mL/kg de solução de Ringer Lactato durante 15 minutos (total de 40 mL/kg) para maximizar o VS (até atingir o estado de não responsividade) apresentaram uma maior incidência de edema pós-operatório quando comparados aos animais que receberam apenas uma prova de carga de 20 mL/kg (CELEITA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019). Por outro lado, os resultados do presente estudo e de uma pesquisa publicada recentemente (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021) demonstraram que a maximização do VS através de um DV menor (10 mL/kg de solução de Ringer Lactato durante 5 minutos) resultou em um menor volume cumulativo de fluidos (1 a 3 provas de carga, totalizando de 10 a 30 mL/kg). É relatado no homem que a maximização do VS por meio da estratégia de provas de carga diminui o risco de sobrecarga volêmica, uma vez que, em pacientes sem reserva de pré-carga cardíaca, o excesso de fluido administrado corresponde apenas ao volume de uma prova de carga (CARSETTI *et al.*, 2015). Apesar da ausência de edema nos cães que receberam 2 provas de carga, o único animal que recebeu uma terceira prova de carga (volume cumulativo de 30 mL/kg) apresentou quemose auto-limitante e transitória. Estudos futuros são necessários para avaliar se volumes menores que 10 mL/kg de cristaloides isotônicos são capazes de avaliar a fluido-responsividade sem causar edema ou resultar em aumento da taxa resultados falsos negativos.

Dentre a limitações deste estudo, a principal foi o emprego de animais

saudáveis e normovolêmicos para avaliação da fluido-responsividade. A aplicabilidade clínica das informações aqui apresentadas poderia ser maior caso fossem empregados animais que são candidatos à fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas (animais hipovolêmicos com sinais de hipoperfusão tecidual). Outra importante limitação do estudo foi a ausência de mensurações do TRIV e da relação E/TRIV para a avaliação das alterações induzidas pela expansão volêmica na função diastólica. Especificamente em cães, a relação E/TRIV pode ser um indicador importante de sobrecarga de volume (SCHOBER *et al.*, 2008).

7. CONCLUSÕES

Conclui-se no presente estudo que, em cães hípidos anestesiados e submetidos à ventilação mecânica com V_T de 12 mL/kg, a predição da fluido-responsividade pode ser efetivamente obtida pela VPP, independente do sitio de cateterização arterial (artéria central ou periférica). Com o algoritmo automatizado empregado (PICCO®), a discriminação da resposta à expansão volêmica foi discretamente mais acurada (*gray zone* mais estreita e abrangendo menos indivíduos) com a $VPP_{\text{periférica}}$ do que com a VPP_{central} . Conclui-se também que a administração repetida de provas de carga com 10 mL/kg de solução de Ringer Lactato durante 5 minutos para maximização do VS não induz alterações ecocardiográficas compatíveis com elevação excessiva da pressão de enchimento do VE em animais hípidos normovolêmicos. Estas informações podem ser úteis para embasar o emprego desta prova de carga em cães apresentando hipovolemia.

Referências

Araos J, Kenny JS, Rousseau-Blass F, et al. Dynamic prediction of fluid responsiveness during positive pressure ventilation: a review of the physiology underlying heart-lung interactions and a critical interpretation. *Vet Anaesth Analg*. 2020; 47(1):3-14.

Aya HD, Rhodes A, Chis Ster I, et al. Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: a quasi-randomized controlled study. *Crit Care Med*. 2017; 45(2):161-168.

Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, et al. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2017; 45(9):1538-1545.

Biais M, Ehrmann S, Mari A, et al. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care*. 2014; 18(6):587.

Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology*. 2011; 115(2):231-241.

Carsetti A, Cecconi M, Rhodes A. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care*. 2015; 21(5):388-394.

Cavanagh AA, Sullivan LA, Hansen BD. Retrospective evaluation of fluid overload and relationship to outcome in critically ill dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. 2016; 26(4):578-586.

Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17(3):290-295.

Celeita-Rodríguez N, Teixeira-Neto FJ, Garofalo NA, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of dynamic and static preload indexes to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated, isoflurane anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2019; 46(3):276-288.

Davis H, Jensen T, Johnson A, et al. 2013 AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2013; 49(3):149-159.

De Backer D, Taccone FS, Holsten R, et al. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology*. 2009; 110(5):1092-1097.

De Madron, E. Echocardiographic evaluation of the left ventricle filling pressure. In: de Madron E, Chetboul V, Bussadori C, editors. *Clinical Echocardiographic of the Dog and Cat*. 1st ed. Elsevier Masson; 2016, pp. 139-150.

De Oliveira GCV, Teixeira-Neto FJ, Dalmagro TL, et al. Use of indexes of aortic flow derived from transthoracic echocardiography to evaluate the response to a fluid challenge in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2021 (article in press).

DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44(3):837-845.

Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth*. 2012; 109(1):69-79.

Fantoni DT, Ida KK, Gimenes AM, et al. Pulse pressure variation as a guide for volume expansion in dogs undergoing orthopedic surgery. *Vet Anaesth Analg*. 2017; 44(4):710-718.

Gonçalves LA, Otsuki DA, Pereira MA, et al. Comparison of pulse pressure variation versus echocardiography-derived stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2020; 47(1):28-37.

Grubb T, Sager J, Gaynor JS, et al. 2020 AAHA anesthesia and monitoring guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2020; 56(2):59-82.

Hofer CK, Muller SM, Furrer L, et al. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*. 2005; 128(2):848-854.

Karalapillai D, Weinberg L, Peyton P, et al. Effect of intraoperative low tidal volume vs conventional tidal volume on postoperative pulmonary complications in patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324(9):848-858.

Kim JS, Yang JW, Yoo JS, et al. Association between E/e' ratio and fluid overload in patients with predialysis chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017; 12(9):e0184764.

Kim MK, Kim B, Lee JY, et al. Tissue Doppler-derived E/e' ratio as a parameter for assessing diastolic heart failure and as a predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2013; 28(1):35-44.

Klein AV, Teixeira-Neto FJ, Garofalo NA, et al. Changes in pulse pressure variation and plethysmographic variability index caused by hypotension-inducing hemorrhage followed by volume replacement in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res*. 2016; 77(3):280-287.

Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012; 33(7):895-903.

Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009; 37(9):2642-2647.

McGhee BH, Bridges EJ. Monitoring arterial blood pressure: what you may not know. *Crit Care Nurse*. 2002; 22(2):60-64.

Messina A, Longhini F, Coppo C, et al. Use of the fluid challenge in critically ill adult patients: a systematic review. *Anesth Analg*. 2017; 125(5):1532-1543.

Messmer AS, Zingg C, Müller M, et al. Fluid overload and mortality in adult critical care patients-a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med*. 2020; 48(12):1862-1870.

Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(1):134-138.

Michard F, Chemla D, Teboul JL. Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? *Crit Care*. 2015; 19(1):144-146.

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

Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002; 121(6):2000-2008.

Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 2005; 103(2):419-428.

Miller A, Mandeville J. Predicting and measuring fluid responsiveness with echocardiography. *Echo Res Pract*. 2016; 3(2):G1-G12.

Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016; 6(1):111.

Monteiro ER, Campagnol D, Bajotto GC, et al. Effects of 8 hemodynamic conditions on direct blood pressure values obtained simultaneously from the carotid, femoral and dorsal pedal arteries in dogs. *J Vet Cardiol.* 2013; 15(4):263-270.

Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, et al. The changes in pulse pressure variation or stroke volume variation after a "tidal volume challenge" reliably predict fluid responsiveness during low tidal volume ventilation. *Crit Care Med.* 2017; 45(3):415-421.

Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(6):1527-1533.

Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29(4):277-314.

Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, et al. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(5):460-472.

O'Rourke MF, Yaginuma T. Wave reflections and the arterial pulse. *Arch Intern Med.* 1984; 144(2):366-371.

Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000; 102(15):1788-1794.

Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, et al. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest.* 1992; 102(4):1193-1198.

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

Pinsky, MR. Cardiopulmonary interactions: physiologic basis and clinical applications. *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15(Suppl 1):S45-48.

Ray P, Le Manach Y, Riou B, et al. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology*. 2010; 112(4):1023-1040.

Roger C, Zieleskiewicz L, Demattei C, et al. Time course of fluid responsiveness in sepsis: the fluid challenge revisiting (FCREV) study. *Crit Care*. 2019; 23(1):179.

Schober KE, Bonagura JD, Scansen BA, et al. Estimation of left ventricular filling pressure by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized dogs subjected to acute volume loading. *Am J Vet Res*. 2008; 69(8):1034-1049.

Silverstein DC, Kleiner J, Drobatz KJ. Effectiveness of intravenous fluid resuscitation in the emergency room for treatment of hypotension in dogs: 35 cases (2000-2010). *J Vet Emerg Crit Care*. 2012; 22(6):666-673.

Stoker MR. Principles of pressure transducers, resonance, damping and frequency response. *Anaesth Intensive Care Med*. 2004; 5(11):371-375.

Teboul JL, Monnet X, Chemla D, et al. Arterial pulse pressure variation with mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199(1):22-31.

Teshima K, Asano K, Sasaki Y, et al. Assessment of left ventricular function using pulsed tissue Doppler imaging in healthy dogs and dogs with spontaneous mitral regurgitation. *J Vet Med Sci*. 2005; 67(12):1207-1215.

Toscani L, Aya HD, Antonakaki D, Bastoni D, et al. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21(1):207.

Apêndice (dados originais)

1. Valores individuais de variação de pressão de pulso em artéria central ($\Delta PP_{(central)}$, %) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	10	8	14	16	12	9	14	5	18	11	16	9	16	8	15
Após a prova de carga	7	6	14	9	13	11	16	4	13	7	13	8	8	12	11

2. Valores individuais de variação de pressão de pulso em artéria periférica ($\Delta PP_{(central)}$, %) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	27	25	28	22	22	25	24	28	32	25	20	18	10	26	26
Após a prova de carga	13	14	12	12	8	11	22	20	18	12	19	15	8	13	15

3. Valores individuais de variação de pressão de pulso em artéria periférica ($\Delta PP_{(periférica)}$, %) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	13	5	12	13	8	10	13	7	14	11	16	8	13	10	14
Após a prova de carga	11	3	12	7	8	7	12	6	11	7	13	8	6	16	11

4. Valores individuais de variação de pressão de pulso em artéria periférica ($\Delta PP_{(periférica)}$, %) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	24	23	23	22	18	24	30	21	29	20	24	17	14	21	23
Após a prova de carga	12	12	12	11	8	10	17	14	16	9	14	13	9	12	12

5. Valores individuais de frequência cardíaca (FC, batimentos/min) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	81	93	105	82	88	109	79	107	98	88	75	84	86	125	74
Após a prova de carga	72	98	114	97	96	122	86	119	101	95	79	87	106	140	80

6. Valores individuais de frequência cardíaca (FC, batimentos/min) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	87	86	91	93	89	78	76	115	109	83	85	80	82	98	86
Após a prova de carga	91	92	86	85	82	73	71	118	91	84	82	97	99	87	90

7. Valores individuais de índice cardíaco mensurado pela termodiluição transpulmonar (IC_{TDTP} , L/min/m²) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	2,64	4,02	4,10	3,36	3,80	3,93	3,19	4,36	2,85	3,54	2,53	2,73	2,70	4,66	2,76
Após a prova de carga	2,57	4,11	4,79	4,12	4,13	4,92	3,63	4,86	3,11	3,57	3,03	3,06	3,81	5,91	3,00

8. Valores individuais de índice cardíaco mensurado pela termodiluição transpulmonar (IC_{TDTP} , L/min/m²) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	2,18	2,60	2,41	2,08	2,09	1,89	1,95	3,17	1,94	2,32	2,25	1,74	2,54	2,52	2,21
Após a prova de carga	3,07	3,18	3,21	2,49	2,68	2,19	2,43	4,24	2,61	3,04	2,76	2,68	3,52	3,19	2,79

9. Valores individuais de índice de volume sistólico mensurado pela termodiluição transpulmonar (IVS_{TDTP} , mL/batimento/ m^2) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores ($n = 15$) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	32,56	43,45	38,92	40,99	42,99	36,01	40,31	40,73	29,06	40,37	33,84	32,56	31,38	37,15	37,31
Após a prova de carga	35,81	41,97	42,11	42,61	42,83	40,30	42,18	40,85	30,89	37,44	38,19	35,29	35,90	42,13	37,72

10. Valores individuais de índice de volume sistólico mensurado pela termodiluição transpulmonar (IVS_{TDTP} , mL/batimento/ m^2) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores ($n = 15$) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	24,94	30,06	26,35	22,44	23,49	24,29	25,70	27,49	17,72	27,97	26,61	21,63	30,95	25,63	25,83
Após a prova de carga	33,64	34,57	37,18	29,25	32,75	30,02	34,21	35,92	28,78	35,98	33,71	27,65	35,67	36,53	31,12

11. Valores individuais de pressão venosa central (PVC, mmHg) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	4	3	3	4	3	2	3	4	5	2	3	1	1	-1	3
Após a prova de carga	6	5	4	5	2	3	4	5	6	3	3	4	3	2	4

12. Valores individuais de pressão venosa central (PVC, mmHg) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	0	1	-1	1	1	0	1	1	2	1	4	1	3	0	1
Após a prova de carga	3	3	4	5	3	4	4	4	5	3	7	5	5	0	3

13. Valores individuais de pressão arterial média obtida em artéria central (PAM_{central} , mmHg) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores ($n = 15$) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	68	92	81	75	67	88	70	79	73	64	60	71	87	74	56
Após a prova de carga	60	91	81	85	70	80	72	76	68	65	60	76	85	67	57

14. Valores individuais de pressão arterial média obtida em artéria central (PAM_{central} , mmHg) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores ($n = 15$) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	83	76	59	65	68	57	54	79	65	62	57	92	58	57	71
Após a prova de carga	87	69	61	65	72	62	61	73	64	71	58	85	62	65	70

15. Valores individuais de pressão arterial média obtida em artéria periférica ($PAM_{\text{periférica}}$, mmHg) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores ($n = 15$) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	61	82	70	69	59	85	60	67	67	56	54	62	77	65	59
Após a prova de carga	52	82	71	78	61	73	62	64	62	56	53	67	75	59	60

16. Valores individuais de pressão arterial média obtida em artéria periférica ($PAM_{\text{periférica}}$, mmHg) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores ($n = 15$) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	75	76	52	65	66	51	50	78	60	57	52	89	50	50	62
Após a prova de carga	77	67	54	65	65	57	55	70	58	71	54	82	52	57	60

17. Valores individuais de índice de resistência vascular periférica (IRVS, dinas/seg/cm-5/m²) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	1939	1767	1520	1688	1346	1746	1680	1375	1908	1400	1803	2045	2546	1287	1534
Após a prova de carga	1681	1671	1286	1552	1317	1251	1498	1167	1593	1388	1503	1881	1721	879	1409

18. Valores individuais de índice de resistência vascular periférica (IRVS, dinas/seg/cm-5/m²) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	3044	2309	1992	2459	2560	2415	2168	1966	2598	2100	1879	4185	1731	1807	2528
Após a prova de carga	2184	1658	1419	1929	2053	2115	1875	1302	1806	1790	1474	2384	1295	1628	1919

19. Valores individuais de índice de água extravascular pulmonar (EVLWI, mL/kg) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	8,16	9,52	15,91	9,11	8,83	10,91	8,24	10,51	9,29	13,06	8,90	9,51	9,67	8,95	8,73
Após a prova de carga	8,33	10,25	15,95	9,67	9,14	11,48	8,20	10,41	8,97	8,94	9,02	9,46	9,05	8,97	9,03

20. Valores individuais de índice de água extravascular pulmonar (EVLWI, mL/kg) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	8,03	7,22	8,36	7,58	6,96	7,38	11,43	6,65	11,51	9,78	7,51	6,62	9,39	9,84	7,30
Após a prova de carga	7,61	7,67	9,28	7,95	7,28	6,97	9,52	7,30	10,40	10,37	7,47	6,91	9,51	10,57	7,31

21. Valores individuais de onda E (cm/seg) obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 14) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Antes da prova de carga	65	61	79	67	70	87	71	51	63	71	58	67	76	67
Após a prova de carga	70	63	75	80	74	92	89	56	71	75	59	65	83	67

22. Valores individuais de onda E (cm/seg) obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	48	60	54	46	44	49	63	68	47	49	73	34	68	58	61
Após a prova de carga	54	75	58	67	60	55	69	59	52	62	87	55	75	52	57

ND: Não determinado.

23. Valores individuais de onda A (cm/seg) obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 14) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Antes da prova de carga	25	47	28	31	46	29	39	40	36	32	32	35	52	24
Após a prova de carga	23	46	41	40	46	36	50	31	39	39	34	41	71	28

24. Valores individuais de onda A (cm/seg) obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	36	34	29	40	32	29	27	48	27	21	25	22	33	33	26
Após a prova de carga	46	40	43	47	38	35	20	28	32	33	27	39	40	30	30

ND: Não determinado.

25. Valores individuais de razão E/A obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 14) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Antes da prova de carga	2,58	1,31	2,85	2,19	1,53	2,99	1,86	1,28	1,75	2,19	1,81	1,94	1,47	2,83
Após a prova de carga	3,06	1,37	1,84	2,00	1,60	2,61	1,78	1,82	1,80	1,93	1,73	1,57	1,16	2,41

26. Valores individuais de razão E/A obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	1,33	1,75	1,87	1,15	1,37	1,68	2,37	1,40	1,73	2,37	2,93	1,56	2,07	1,74	2,42
Após a prova de carga	1,16	1,87	1,35	1,44	1,59	1,58	3,49	2,09	1,63	1,88	3,19	1,41	1,88	1,77	1,94

ND: Não determinado.

27. Valores individuais de onda E'_{septo} (cm/seg) obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 14) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Antes da prova de carga	7	6	8	4	ND	ND	8	8	6	8	9	8	8	7
Após a prova de carga	8	ND	9	6	9	13	9	10	6	9	8	8	10	7

28. Valores individuais de onda E'_{septo} (cm/seg) obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	5	4	6	6	5	5	8	7	5	8	9	5	8	5	9
Após a prova de carga	7	5	7	6	8	5	10	7	7	ND	10	5	9	7	11

ND: Não determinado.

29. Valores individuais de onda E'_{lateral} (cm/seg) obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 14) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Antes da prova de carga	10	9	18	12	10	15	13	8	10	10	8	11	10	14
Após a prova de carga	13	11	13	13	11	13	12	7	10	11	9	10	11	14

30. Valores individuais de onda E'_{lateral} (cm/seg) obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	5	7	6	6	7	8	11	10	7	10	8	7	11	9	11
Após a prova de carga	6	8	8	6	7	10	13	14	ND	14	11	11	11	10	12

ND: Não determinado.

31. Valores individuais de razão E/E'_{septo} obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 14) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Antes da prova de carga	8,94	9,71	9,94	15,58	ND	ND	9,32	6,14	11,11	8,83	6,75	8,38	9,64	9,52
Após a prova de carga	8,71	ND	8,37	13,28	8,56	7,28	10,30	5,60	11,78	8,64	7,13	7,79	8,56	9,57

32. Valores individuais de razão E/E'_{septo} obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	10,33	15,00	9,06	7,37	8,73	9,30	7,88	9,67	9,33	6,13	7,81	6,87	8,54	12,57	7,05
Após a prova de carga	7,79	14,16	8,33	11,22	7,46	10,30	6,87	8,48	7,38	ND	8,70	11,07	8,06	7,48	5,18

ND: Não determinado.

33. Valores individuais de razão $E/E'_{lateral}$ obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 14) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Antes da prova de carga	6,53	6,78	4,46	5,56	7,00	5,79	5,65	6,14	6,08	7,24	7,29	6,30	7,69	4,88
Após a prova de carga	5,51	5,76	5,66	6,13	6,54	7,28	7,24	8,00	6,86	6,79	6,59	6,27	7,52	4,68

34. Valores individuais de razão $E/E'_{lateral}$ obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	9,60	9,07	9,06	8,24	6,24	5,93	5,92	6,77	7,02	4,75	9,08	4,69	6,21	6,44	5,72
Após a prova de carga	8,94	9,38	7,02	11,22	8,52	5,66	5,44	4,24	ND	4,51	8,17	5,19	7,05	5,23	4,89

ND: Não determinado.

35. Valores individuais de razão $E/E'_{\text{septo/lateral}}$ obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de não respondedores (n = 14) à expansão volêmica.

Grupo de não respondedores	Animal													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Antes da prova de carga		8,25	7,20	10,57	ND	ND	7,49	6,14	8,60	8,04	7,02	7,34	8,67	7,20
Após a prova de carga		ND	7,02	9,71	7,55	7,28	8,77	6,80	9,32	7,72	6,86	7,03	8,04	7,13

36. Valores individuais de razão $E/E'_{\text{septo/lateral}}$ obtidos por ecocardiografia transtorácica (corte apical de quatro câmaras) observados antes de depois da prova de carga (10 mL/kg de Ringer lactato durante 5 minutos) que caracterizou o status de fluido-responsividade em cães anestesiados sob ventilação mecânica que constituíram o grupo de respondedores (n = 15) à expansão volêmica.

Grupo de respondedores	Animal														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Antes da prova de carga	9,97	12,04	9,06	7,81	7,49	7,62	6,90	8,22	8,18	5,44	8,45	5,78	7,38	9,51	6,39
Após a prova de carga	8,37	11,77	7,68	11,22	7,99	7,98	6,16	6,36	ND	ND	8,44	8,13	7,56	6,36	5,04

ND: Não determinado.