



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

Gustavo Gonçalves Parisi

Efeitos de três volumes correntes (8, 12 e 16 mL/kg) na variação da pressão de pulso e na variação da velocidade máxima do fluxo aórtico em cães anestesiados com isoflurano

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
2022**

Gustavo Gonçalves Parisi

Efeitos de três volumes correntes (8, 12 e 16 mL/kg) na variação da pressão de pulso e na variação da velocidade máxima do fluxo aórtico em cães anestesiados com isoflurano

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

Gustavo Gonçalves Parisi

Botucatu

2022

P234e Parisi, Gustavo Gonçalves
Efeitos de três volumes correntes (8, 12 e 16 mL/kg) na
variação da pressão de pulso e na variação da velocidade
máxima do fluxo aórtico em cães anestesiados com isoflurano /
Gustavo Gonçalves Parisi. -- Botucatu, 2022
35 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
(Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Francisco José Teixeira Neto

1. Hemodinâmica. 2. Fluidoterapia. 3. Pressão Arterial. 4.
Ecocardiografia. 5. Ventilação Mecânica. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da
Faculdade de Medicina, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Efeitos de três volumes correntes (8, 12 e 16 mL/kg) na variação da pressão de pulso e na variação da velocidade máxima do fluxo aórtico em cães anestesiados com isoflurano

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

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, SP

Prof. Dr. André Escobar

Ross University School of Veterinary Medicine, St Kitts / West Indies

Profa. Dra. Fabiola Bono

Fukushima Universidade Federal do Paraná,
Palotina, PR

Botucatu, 25 de fevereiro de 2022

“Dedico a minha esposa e ao meu filho. Gratidão.”

Agradecimentos

A minha esposa Ana Beatriz de Almeida Duarte, pelo suporte em tudo e em todo e qualquer momento.

A equipe de pesquisa, em especial a César Passareli Candido Lobo, que esteve presente em todos momentos de dificuldade e glória, desde o início até a finalização dessa dissertação.

Ao professor Francisco José Teixeira Neto meu reconhecimento e respeito, pela dedicação à presença durante todas etapas do projeto, por sempre me ensinar com paixão e por extrair o potencial presente dentro de mim.

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

Aos animais, sem os quais não seria possível realização desse projeto e produção deste conhecimento.

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Código de Financiamento 131303/2019-8”.

E por fim, a UNESP – Botucatu (FMB e FMVZ) e toda equipe de funcionários.

“Alguns dias não estamos bem, e está tudo bem. Amanhã é outro dia.”

Ana Beatriz de Almeida Duarte

Parisi, G.G. **Efeitos de três volumes correntes (8, 12 e 16 mL/kg) na variação da pressão de pulso e na variação da velocidade máxima do fluxo aórtico em cães anestesiados com isoflurano.** Botucatu, 2023. 34 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu.

Objetivo – Avaliar os efeitos da ventilação mecânica com três volumes correntes diferentes (V_T) sobre índices dinâmicos de pré-carga em cães anestesiados com isoflurano.

Metodologia – Em um estudo prospectivo randomizado, 14 cães (15,8–26,9 kg) anestesiados com isoflurano diluído em oxigênio sob bloqueio neuromuscular induzido pelo atracúrio, receberam 3 protocolos de ventilação com volume controlado (relação inspiração/expiração de 1:2 e 30% de pausa inspiratória), empregando-se 8, 12 e 16 mL/kg de V_T (V_{T8} , V_{T12} , e V_{T16} , respectivamente). Cada V_T foi mantido por 15 minutos e a ordem de cada V_T foi randomizada. A frequência respiratória foi ajustada de maneira a manter a pressão parcial de gás carbônico expirada entre 35-45 mmHg, limitada a um máximo de 22 movimentos/min. A variação de pressão de pulso (VPP, $n = 14$), obtida da pressão arterial direta (cateterização da artéria dorsal podal), e a variação respiratória do fluxo aórtico (ΔV_{peak} , $n = 13$), obtida pela ecocardiografia transtorácica (janela paraesternal esquerda, corte apical de cinco câmaras), foram registradas ao fim do período de manutenção de cada V_T .

Resultados – A pressão de platô aumentou de 7 (6-7) cmH₂O (mediana [intervalo interquartil]) em V_{T8} para 9,5 (8-10) cmH₂O e 11,5 (10-12) cmH₂O em V_{T12} e V_{T16} , respectivamente ($p < 0,0001$ – $0,024$). A VPP aumentou de $10 \pm 3\%$ (V_{T8}) para $14 \pm 4\%$ (V_{T12}) e $19 \pm 6\%$ (V_{T16}) ($p < 0,0001$ – $0,0009$). A ΔV_{peak} aumentou de $10,3 \pm 4,0\%$ (V_{T8}) para $13,3 \pm 3,7\%$ (V_{T12}) e $17,1 \pm 5,7\%$ (V_{T16}) ($p = 0,0005$ – $0,004$). Baseado em valores de corte de VPP para discriminar respondedores a expansão de volume publicados utilizando o mesmo algoritmo (VPP > 16%), seria previsto que 7%, 29% e 64% dos animais seriam responsivos a expansão de volume durante ventilação mecânica com V_{T8} , V_{T12} e V_{T16} , respectivamente.

Conclusão – A elevação do V_T de 8 a 16 mL kg⁻¹ modifica as interações coração-pulmão durante ventilação mecânica e altera a predição de fluido responsividade

pelos índices dinâmicos de pré-carga.

Palavras-chave – Hemodinâmica, fluidoterapia, pressão arterial, ventilação mecânica, ecocardiografia

PARISI, G.G. **Effects of different tidal volumes (8, 12 e 16 mL/kg) in pulse pressure variation and peak aortic flow velocity variation in isoflurane anesthetized dogs.** 2023. Botucatu, 2023. 34 p. MSc Thesis – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu.

Objective – To evaluate the effects of mechanical ventilation with three different tidal volumes (V_T) on dynamic preload indexes in isoflurane-anesthetized dogs.

Methods – In prospective randomized study, 14 dogs (15.8–26.9 kg) anesthetized with isoflurane in oxygen under atracurium neuromuscular blockade underwent mechanical ventilation in volume-controlled mode (inspiration-to-expiration ratio 1/2 and 30% inspiratory pause) with the V_T adjusted to 8, 12, and 16 mL/kg (V_{T8} , V_{T12} , and V_{T16} , respectively). Each V_T was maintained for 15 minutes and the order of V_T was randomly assigned. The respiratory rate was adjusted to maintain end-expired carbon dioxide between 35–45 mmHg, limited to a maximum of 22 breaths/min. Pulse pressure variation (PPV, $n = 14$), derived from direct arterial pressure (dorsal pedal artery catheterization), and variation in peak aortic flow velocity (ΔV_{peak} , $n = 13$), derived from transthoracic echocardiography (left parasternal window, apical five-chamber view), were recorded at the end of maintenance with each V_T .

Results – Plateau pressure increased from 7 (6–7) cmH₂O [median (interquartile range)] at V_{T8} to 9.5 (8–10) cmH₂O and 11.5 (10–12) cmH₂O at V_{T12} and V_{T16} , respectively ($p < 0.0001$ – 0.024). The PPV increased from $10 \pm 3\%$ (V_{T8}) to $14 \pm 4\%$ (V_{T12}) and $19 \pm 6\%$ (V_{T16}) ($p < 0.0001$ – 0.0009). The ΔV_{peak} increased from $10.3 \pm 4.0\%$ (V_{T8}) to $13.3 \pm 3.7\%$ (V_{T12}) and $17.1 \pm 5.7\%$ (V_{T16}) ($p = 0.0005$ – 0.004). Based on published PPV cut-off thresholds for discriminating responders to volume expansion using the same algorithm (PPV > 16%), 7%, 29% and 64% of animals would be predicted as responders to volume expansion during mechanical ventilation with V_{T8} , V_{T12} and V_{T16} , respectively.

Conclusions – Increasing V_T from 8 to 16 mL/kg modifies heart-lung interactions during mechanical ventilation and alters prediction of fluid responsiveness by dynamic preload indexes.

Key-words – Hemodynamics, fluid replacement therapy, arterial pressure, echocardiography

Índice de Figuras

Figura 1: Variação da pressão de pulso (VPP, $n = 14$) e variação da velocidade máxima do fluxo aórtico (ΔV_{peak} , $n = 13$) observadas em cães anestesiados sob ventilação mecânica com o ajuste do volume corrente para 8, 12 e 16 mL/kg (V_{T8} , V_{T12} and V_{T16} , respectivamente).

a, b, c: Médias seguidas por letras diferentes são significativamente diferentes entre si ($a < b < c$, $p < 0,05$).

Figura 2: Mensuração do fluxo aórtico por ecocardiografia transtorácica (janela parasternal esquerda, corte de apical de 5 câmaras) em um cão (peso 20,7 kg) anestesiado sob ventilação com volume controlado com volumes corrente de 8, 12 e 16 mL/kg (V_{T8} , V_{T12} and V_{T16} , respectivamente) durante um único evento anestésico. A setas apontam a velocidade máxima do fluxo aórtico ($V_{\text{peak (max)}}$) e a velocidade mínima do fluxo aórtico ($V_{\text{peak (min)}}$) registrados 2-3 batimentos cardíacos após $V_{\text{peak (max)}}$.

Figura 3: Efeitos da ventilação mecânica com 8, 12 and 16 mL/kg (V_{T8} , V_{T12} e V_{T16} , respectivamente) sobre o número de animais preditos como respondedores* (PPV > 16%) e não respondedores (PPV $\leq$ 16%) à expansão volêmica.

* Animais os quais o VS apresenta elevação > 15% em resposta a uma prova de carga com 20 mL/kg de Ringer Lactato durante 15 minutos (Celeita-Rodriguez et al. 2020)

Lista de Tabelas

Tabela 1: Variáveis observadas em 14 cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica com o ajuste do volume corrente para 8, 12 e 16 mL/kg (V_{T8} , V_{T12} e V_{T16} , respectivamente).

Lista de abreviaturas e siglas

ΔPP – variação da pressão de pulso

ΔV_{peak} - variação de velocidade máxima do fluxo aórtico

VS – volume sistólico

DC – débito cardíaco

Ppico – Pressão de pico

Cqst – complacência respiratória quase-estática

PP_{máx} – pressão de pulso máxima

PP_{mín} – pressão de pulso mínima

FC – frequência cardíaca

PAM – pressão arterial média

VE – ventrículo esquerdo

VD – ventrículo direito

V_T – volume corrente

ETCO₂ – pressão parcial expirada de dióxido de carbono

ET_{iso} – fração expirada de isoflurano

f_R – frequência respiratória

P_{plat} – pressão de platô

IM – intramuscular

IV – intravenoso

UTI – unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Índice de Figuras	11
Lista de Tabelas	12
Lista de abreviaturas e siglas	13
SUMÁRIO	14
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	15
2. MATERIAIS E MÉTODOS	17
2.1. Animais e delineamento experimental	17
2.2. Instrumentação e variáveis mensuradas	17
2.3. Protocolo de ventilação mecânica e momentos de coleta da dados	19
2.4 Análise Estatística	20
3. RESULTADOS	22
4. DISCUSSÃO.....	25
5. CONCLUSÃO	30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

As interações coração-pulmão durante ventilação mecânica induzem alterações intermitentes em volume sistólico (VS). A variação da pressão arterial de pulso (VPP), obtida pelo traçado de pressão arterial invasiva, e da velocidade de fluxo aórtico (ΔV_{peak}), obtida pela ecocardiografia, são equivalentes a variação do VS induzida pela ventilação mecânica (Michard et al. 2000; Feissel et al. 2001). Nos indivíduos cujo coração está operando na região ascendente da curva de Frank-Starling, a ventilação mecânica irá aumentar a VPP e a ΔV_{peak} acima de certo limiar, permitindo a discriminação entre respondedores [indivíduos cujo VS ou débito cardíaco (DC) irá aumentar $\geq 15\%$] e não respondedores a expansão de volume (Michard et al. 2000; Feissel et al. 2001). A predição acurada da fluido responsividade pela VPP ou ΔV_{peak} em humanos requer o ajuste do volume corrente (V_T) para um valor mínimo de 8 mL/kg (Michard et al. 2015). A ventilação mecânica com $V_T < 8$ mL/kg diminui a VPP e ΔV_{peak} , levando a possíveis resultados falso-negativos (Biais et al. 2014; Michard et al. 2015). Em humanos ventilados com $V_T < 8$ mL/kg, a faixa de valores de VPP onde a resposta à expansão volêmica é incerta (*gray zone*) é expandida devido ao aumento da taxa de falso negativos (Biais et al. 2014; Michard et al. 2015).

A ventilação mecânica com baixo V_T foi identificada como uma das causas da amplificação da faixa de valores de VPP associados a respostas incertas em humanos, nos quais resposta à expansão volêmica não pode ser predita acuradamente (VPP entre 9 a 13%) (Cannesson et al. 2011; Michard et al. 2015). Em cães anestesiados com isoflurano, sob ventilação mecânica com V_T de 8-10 mL/kg, a zona de incerteza diagnóstica da VPP foi de 6 a 16% (Gonçalves et al. 2020). Por outro lado, com o emprego de um V_T maior (12 mL/kg), o mesmo algoritmo para mensuração de VPP resultou em uma zona de incerteza diagnóstica relativamente menor (8-15%) (Dalmagro et al. 2021). Apesar de se recomendar o ajuste de um V_T mínimo de 8 mL/kg para predição acurada da fluido responsividade em humanos (Michard et al. 2015), não existem evidências fundamentando qual seria o V_T mínimo necessário para predição acurada da fluido responsividade em cães. A diferença na *gray zone* da VPP relatada em estudos com caninos pode estar relacionada com o uso de diferentes protocolos de ventilação mecânica. Em cães anestesiados com pentobarbital, o incremento do V_T de 5 para 25 mL/kg (incrementos graduais de 5mL/kg) resultou em elevação progressiva da VPP de 15%

para 42% (Mesquida et al. 2011). Portanto, dependendo do ajuste do V_T , o valor resultante de VPP pode levar a predição de um mesmo animal como respondedor ou não respondedor a expansão volêmica com base em valores de corte previamente reportados para cães ($VPP > 15\%$) (Gonçalves et al. 2020; Dalmagro et al. 2021).

O presente estudo objetivou avaliar os efeitos de três ajustes de V_T que podem ser empregados na prática clínica (8, 12 e 16 mL/kg) sobre os índices dinâmicos de pré- carga (VPP e ΔV_{peak}). A hipótese foi que o aumento de V_T de 8 para 12 e 16 mL/kg aumentaria significativamente o VPP a ponto de alterar a predição da fluido responsividade baseado em ponto de corte previamente publicado para discriminar respondedores a expansão volêmica ($VPP > 16\%$), no qual empregou-se o mesmo algoritmo automatizado para mensuração da VPP (Celeita-Rodríguez et al. 2019).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Animais e delineamento experimental

Este estudo foi desenvolvido com a aprovação prévia do Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de São Paulo (número de protocolo 247/2018). Foram selecionados 14 cães machos e fêmeas sadios com escore de condição corporal normal de acordo com o “Global Nutrition Committee” da “World Small Animal Veterinary Association (<https://wsava.org/global-guidelines/global-nutrition-guidelines/>). O estado de saúde dos animais foi verificado previamente ao procedimento através de exame físico, hemograma e análise dos níveis séricos de ureia, creatinina e albumina.

2.2. Instrumentação e variáveis mensuradas

Os animais foram pré-medicados com morfina (0,5 mg/kg/IM) (Dimorf; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP) e atropina (0,02 mg/kg/SC) (Pasmox; Isofarma Ltda, CE). Decorridos 20 minutos da pré-medicação, a anestesia foi induzida com propofol ($5,4 \pm 0,9$ mg/kg) (Propovan; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda) administrado através de um cateter 20 G introduzido na veia cefálica (Safelet, Nipro Medical Ltda, Sorocaba, Brazil). Após a intubação endotraqueal, os cães foram posicionados em decúbito lateral direito sobre uma mesa específica para avaliação ecocardiográfica e subsequentemente conectados a um circuito circular valvular (Dräger Primus; Drägerwerk AG & Co, Lübeck, Germany). A anestesia foi mantida com isoflurano (Isoforine; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda) diluído em oxigênio [fração de oxigênio inspirada (FiO_2) > 0.9] sob ventilação espontânea durante a fase inicial de instrumentação. A fração expirada de isoflurano (ET_{Iso}), monitorada por um analisador de gases infravermelho (Dräger Primus; Drägerwerk AG & Co), foi ajustada para manter plano moderado de anestesia, definido como reflexos palpebrais ausentes e redução do tônus de mandíbula. Um cobertor elétrico e um insuflador de ar aquecido (Bair Hugger; Arizant Healthcare, MN, USA) foram

empregados para manter a temperatura esofágica $\geq 37^{\circ}\text{C}$.

A frequência cardíaca (FC, bat/min), saturação de hemoglobina (SpO_2) e pressão parcial de CO_2 (ETCO_2) foram avaliadas pelo monitor multiparamétrico (DX-2020 monitor; Philips Dixtal Biomédica Ltda, São Paulo, Brasil). Um cateter de calibre 20 G (Safelet, Nipro Medical Ltda, Sorocaba, Brazil) foi inserido na artéria dorsal podal. Este cateter foi conectado a um transdutor de pressão (PiCCO™ monitoring kit PV8115; Pulsion Medical Systems, Fedkirchen, Germany) conectado a um monitor (Pulsioflex; Pulsion Medical Systems) para mensurar os valores de ΔPP , pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD, e PAM). O transdutor, preenchido com solução salina contendo heparina (4 UI/mL), foi previamente zerado na altura do esterno antes do início das mensurações. O sistema automatizado de mensuração da VPP empregado obtém a média dos 4 maiores valores de pressão de pulso máxima (PP_{max}) e mínima (PP_{min}) obtida durante os últimos 30 segundos para calcular os valores de VPP, de acordo com a fórmula (Hofer et al. 2005):

$$\Delta\text{PP} (\%) = [(\text{PP}_{\text{max}} - \text{PP}_{\text{min}}) / (\text{PP}_{\text{max}} + \text{PP}_{\text{min}}) \times 0.5] \times 100.$$

Um transdutor setorial de 4-8 MHz foi posicionado sobre a janela paraesternal esquerda, na altura aproximada do 4º–5º espaço intercostal para obter um corte apical 5-câmaras do coração (ACUSON NX3 Elite™; Siemens Healthineers, São Paulo, SP, Brasil). Após a visualização da via de saída do ventrículo esquerdo e da aorta, a velocidade de aceleração da aorta foi mensurada com o feixe Doppler pulsátil posicionado em ângulo mais paralelo possível com a via de saída do fluxo aórtico, com a amostra de volume posicionada logo abaixo do ponto de abertura máxima dos folhetos da valva semilunar aórtica. Em cada momento considerado, a velocidade do fluxo aórtico foi registrada durante um período de 30–60 segundos para análise posterior. Um indivíduo encoberto a alocação dos tratamentos (ajuste do V_T) realizou a análise das imagens ecocardiográficas. A variação da velocidade máxima do fluxo aórtico induzida pela ventilação mecânica (ΔV_{peak}) foi calculada a partir dos valores máximo e mínimo do pico do fluxo aórtico [$V_{\text{peak(max)}}$ e $V_{\text{peak(min)}}$, respectivamente] em um ciclo respiratório. Durante a análise da imagens, após a $V_{\text{peak(max)}}$ ser identificada, a $V_{\text{peak(min)}}$ foi observada após 2–3 batimentos cardíacos. Para cada ciclo respiratório, a ΔV_{peak} foi calculada conforme a fórmula abaixo:

$$\Delta V_{\text{peak}} (\%) = [(V_{\text{peak(max)}} - V_{\text{peak(min)}}) / (V_{\text{peak(max)}} + V_{\text{peak(min)}}) \times 0.5] \times 100.$$

O valores de ΔV_{peak} em cada tempo foram calculados como a média aritmética do ΔV_{peak} de 3 ciclos respiratórios subsequentes. Tendo-se em vista que os valores de VS máximo e mínimo são coincidentes com cada ciclo respiratório, a relação entre as frequências cardíaca e respiratória (HR/f_R) foi empregada para identificar o próximo $V_{\text{peak(max)}}$ através da contagem do número de batimentos cardíacos após o primeiro $V_{\text{peak(max)}}$.

2.3. Protocolo de ventilação mecânica e momentos de coleta da dados

Trinta minutos após a indução da anestesia e conclusão do preparo dos animais, iniciou-se a ventilação mecânica sob bloqueio neuromuscular com atracúrio (0,3 mg/kg, IV) (Tracur, Cristália Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda). A função neuromuscular (Estimulador de nervo periférico E2105, BGE Médica, São Paulo, Brazil) foi avaliada no momento basal, e a cada 5 minutos após a administração do atracúrio, através da avaliação visual da flexão da articulação do carpo em resposta a uma estimulação elétrica supramáxima (30 a 60 mA) do nervo ulnar, empregando uma série de 4 estimulações (“train-of-four”, TOF) com intervalo de 0,5 segundo. Após a supressão de todas as 4 flexões carpais pela dose inicial de atracúrio, doses adicionais (0,2 mg/kg, IV) foram administradas caso houvesse o retorno de no mínimo 3 contrações em resposta ao TOF. Os valores de ET_{iso} ajustados para manter plano moderado de anestesia durante a ventilação espontânea, foram mantidos constantes durante o bloqueio neuromuscular. A ausência de esforços respiratórios espontâneos foi assegurada pela observação do traçado de fluxo normal na tela do ventilador (Dräger Primus; Drägerwerk AG & Co).

Cada animal foi submetido a ventilação com volume controlado, ajustada para obtenção de valores de V_T expirados de 8, 12 e 16 mL/kg (V_{T8} , V_{T12} e V_{T16} , respectivamente). Cada ajuste de V_T foi mantido por 15 minutos e a ordem na qual os animais foram ventilados com os diferentes volumes foi determinada aleatoriamente (www.research-randomizer.org). A relação inspiração/expiração e a pausa inspiratória foram fixos (1/2 e 30% do tempo inspiratório total, respectivamente); enquanto a frequência respiratória (f_R) foi ajustada (limite máximo de 22 respirações/min) para manter os valores de $ETCO_2$ entre 35–45 mmHg.

Os valores de V_T foram mensurados durante a expiração por um sensor de fluxo posicionado no ramo expiratório do aparelho de anestesia e a acurácia dos valores de V_T mensurados foi certificada antes de cada experimento empregando-se um padrão para respirometria (Spirometry tester 844202; Datex-Ohmeda, Finland).

Ao final do período de 15 minutos com cada um dos valores de V_T , os índices dinâmicos de pré-carga (ΔPP e ΔV_{peak}), mecânica pulmonar [V_T , pressão de platô (P_{plat}), pressão de pico (P_{pico}) e complacência quasi-estática (C_{qstat})], e outras variáveis fisiológicas ($ETCO_2$, SpO_2 , FC, PAS, PAD e PAM) foram registradas.

Após o último registro dos parâmetros, o V_T foi ajustado para 12mL/kg durante o restante do procedimento, a recuperação do bloqueio neuromuscular (retorno de todas as quatro contrações do membro em resposta ao estímulo do TOF) foi espontânea. O procedimento de orquiectomia foi realizado sob analgesia intratesticular com lidocaína 2% (0,2mL/kg) nos machos e 2 μ g/kg de fentanil foram administrados via intravenosa antes da tração e ligadura dos pedículos ovarianos das fêmeas. Meloxicam foi administrado (0,2mg/kg/IV) antes da incisão cirúrgica e 25mg/kg/IV de dipirona foi administrada após a última sutura de pele ser realizada, tanto em machos como fêmeas. Todos eventos anormais durante a recuperação anestésica foram registrados.

2.4 Análise Estatística

Uma amostra de 12 cães foi calculada para demonstrar uma diferença de 4% na VPP com 95% de confiança para um erro tipo I de 0.05 (valor de alfa) e poder estatístico de 80%. Um total de 14 cães foram incluídos neste estudo. A análise foi realizada pelo *software* GraphPad Prism Version 6.02 (GraphPad Software Inc., CA, USA). Os resultados foram analisados para normalidade de distribuição de dados utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Parâmetros com distribuição simétrica (representados como média $\pm$ desvio padrão), foram analisados por ANOVA de uma via para medidas repetidas, seguido pelo teste de comparação múltipla de Tukey. O teste de Friedman, seguido pelo teste de comparações múltiplas de Dunn foi utilizado para análise de dados com distribuição assimétrica [representados como mediana (intervalo interquartil)].

Com base nos valores de ΔPP registrados para cada V_T , os animais foram classificados como respondedores ($VPP > 16\%$) e não respondedores ($VPP \leq 16\%$) a

expansão de volume. O valor de corte (16%) foi determinado em estudo publicado anteriormente empregando-se o mesmo algoritmo para mensuração do ΔPP utilizado presente estudo (Celeita-Rodríguez et al. 2019). A proporção de respondedores e não respondedores observada para os diferentes ajustes de V_T foi comparada pelo teste exato de Fisher. Para todas as comparações, o nível de significância considerado foi $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 14 cães, 8 fêmeas e 6 machos, com peso entre 15,8 a 26,9 kg. Ao final do protocolo experimental, o procedimento cirúrgico foi realizado sem intercorrências e todos animais se recuperaram do bloqueio neuromuscular. A anestesia geral durou 117 ± 17 minutos e os animais apresentaram-se em posição quadrupedal 24 ± 5 minutos após interrupção da administração de isoflurano. Nenhuma complicação foi observada durante a recuperação anestésica.

Os valores de ET_{ISO} necessários para manter plano anestésico moderado foram de $1,33 \pm 0,13$ Vol%. A FC, PAS e PAM foram significativamente maiores durante ventilação com V_{T8} em relação a V_{T12} (FC, $p = 0.016$; PAS, $p = 0.032$, PAM, $p = 0.044$) (Tabela1). A f_R e $ETCO_2$ diminuíram significativamente com o aumento dos valores de V_T (f_R , $p < 0.0001$; $PE'CO_2$, $p < 0.001-0.0033$). Os valores de P_{plat} , P_{pico} , C_{qst} e relação FC/f_R aumentaram juntamente com aumento dos valores de V_T (P_{plat} , $p < 0.0001-0.024$; P_{pico} , $p < 0.0001-0.024$; C_{qst} , $p < 0.0001-0.024$; FC/f_R , $p < 0.0003-0.01$).

Tabela 1: Variáveis obtidas observadas em 14 cães anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica com o ajuste do volume corrente para 8, 12 e 16 mL/kg (V_{T8} , V_{T12} e V_{T16} , respectivamente).

Variável	Volume Corrente		
	V_{T8}	V_{T12}	V_{T16}
FC (batimentos/min.)	121 ± 14 ^a	108 ± 10 ^b	110 ± 16 ^{ab}
PAS (mmHg)	101 ± 11 ^a	93 ± 9 ^b	96 ± 12 ^{ab}
PAM (mmHg)	64 ± 5 ^a	60 ± 3 ^b	62 ± 5 ^{ab}
PAD (mmHg)	48 ± 6	46 ± 4	49 ± 5
f_R (respirações/min.)	20 ± 1 ^a	15 ± 3 ^b	10 ± 3 ^c
ETCO ₂ (mmHg)	51 ± 6 ^c	42 ± 4 ^b	40 ± 3 ^a
P _{plat} (cmH ₂ O)	7 (6–7) ^a	9.5 (8–10) ^b	11.5 (10–12) ^c
P _{pico} (cmH ₂ O)	8 (7–8.25) ^a	11 (9.75–11) ^b	13 (11.75–13.25) ^c
C _{qst} (mL/cmH ₂ O/kg)	1.21 (1.11–1.37) ^a	1.32 (1.24–1.55) ^b	1.45 (1.38–1.68) ^c
C _{qst} (mL/cmH ₂ O)	26.0 ± 5.1 ^a	29.7 ± 7.2 ^b	32.4 ± 7.8 ^c
FC/ f_R	6 ± 1 ^a	8 ± 2 ^b	12 ± 4 ^c

a, b, c: Valores seguidos de letras sobrescritas diferentes são significativamente diferentes entre si (a < b < c, $p < 0.05$).

O efeito dos diferentes ajustes de V_T nos índices dinâmicos de pré-carga estão representados na Figura 1. A variação de pressão de pulso aumentou de $10,1 \pm 3,2\%$ (V_{T8}) para $14,1 \pm 4,1\%$ e $19,3 \pm 6,1\%$ em V_{T12} e V_{T16} , respectivamente (V_{T8} vs V_{T12} , $p = 0,0009$; V_{T8} vs V_{T16} , $p < 0,0001$; V_{T12} vs V_{T16} $p = 0,0002$).

Os valores de ΔV_{peak} de um dos animais foram excluídos da análise uma vez que as imagens obtidas não apresentaram alinhamento adequado entre do feixe do Doppler com a via de saída do fluxo aórtico (Figura 2). A ΔV_{peak} aumentou significativamente de $10,3 \pm 4,0\%$ (V_{T8}) para $13,3 \pm 3,7\%$ (V_{T12}) e $17,1\% \pm 5,7\%$ (V_{T16}) (V_{T8} vs V_{T12} , $p = 0,004$; V_{T8} vs V_{T16} , $p = 0,002$; V_{T12} vs V_{T16} , $p = 0,045$). As alterações no fluxo aórtico

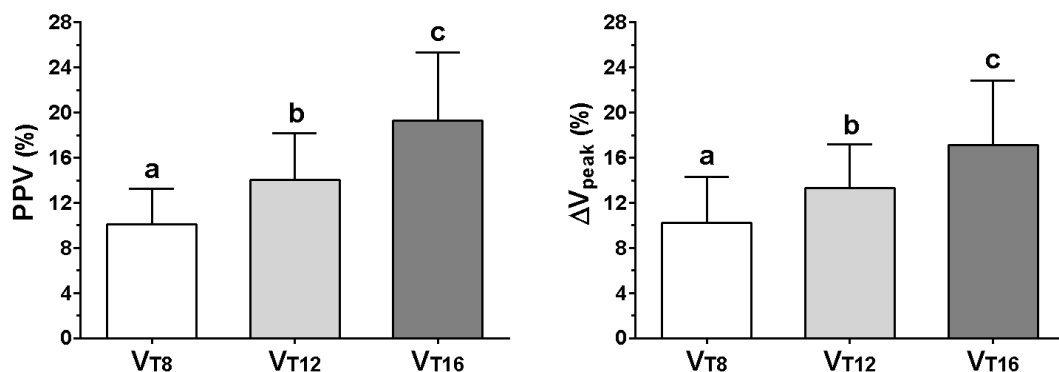


Figura 1: Variação da pressão de pulso (VPP, $n = 14$) e variação da velocidade máxima do fluxo aórtico (ΔV_{peak} , $n = 13$) observadas em cães anestesiados sob ventilação mecânica com o ajuste do volume corrente para 8, 12 e 16 mL/kg (V_{T8} , V_{T12} and V_{T16} , respectivamente).

a, b, c: Médias seguidas por letras diferentes são significativamente diferentes entre si ($a < b < c$, $p < 0,05$).

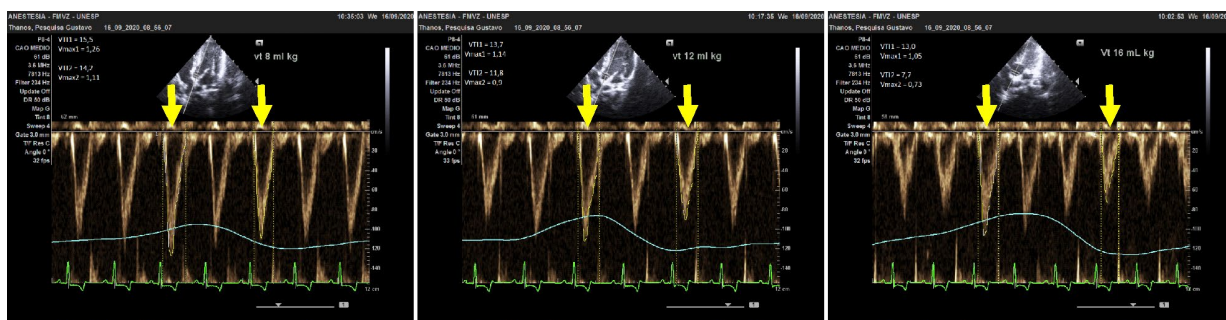


Figura 2: Mensuração do fluxo aórtico por ecocardiografia transtorácica (janela paraesternal esquerda, corte de apical de 5 câmaras) em um cão anestesiado com isoflurano (20,7kg) sob bloqueio neuromuscular induzido por atracúrio e ventilado mecanicamente em modo volume controlado com 8, 12 e 16 mL/kg de volume corrente (V_{T8} , V_{T12} and V_{T16} , respectivamente). As setas apontam a velocidade máxima do fluxo aórtico ($V_{peak(max)}$) e a velocidade mínima do fluxo aórtico ($V_{peak(min)}$) registrados 2-3 batimentos cardíacos após $V_{peak(max)}$.

Durante ventilação mecânica com V_{T8} , V_{T12} e V_{T16} , 7%, 29% e 64% dos animais foram preditos como respondedores à expansão volêmica, respectivamente (Figura 3). A proporção de respondedores aumentou juntamente aos valores de V_T ($p = 0,006$).

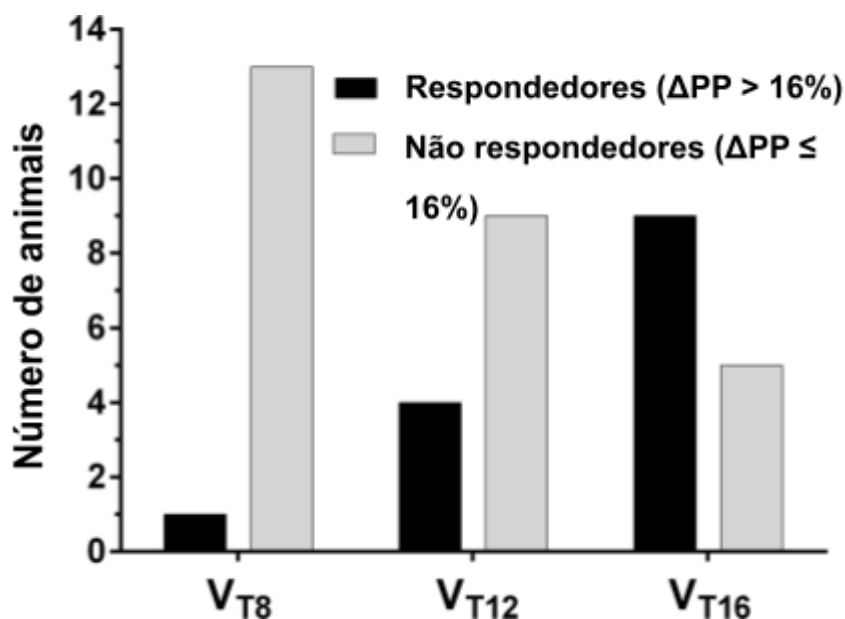


Figura 3: Efeitos da ventilação mecânica com 8, 12 and 16 mL/kg (V_{T8} , V_{T12} and V_{T16} , respectivamente) sobre o número de animais preditos como respondedores* ($\Delta PP > 16\%$) e não respondedores ($\Delta PP \leq 16\%$) à expansão volêmica.

* Animais onde o VS apresenta elevação $> 15\%$ em resposta a uma prova de carga com 20 mL/kg de Ringer Lactato durante 15 minutos (Celeita-Rodriguez et al. 2020)

4. DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que houve aumento progressivo nos índices dinâmicos de pré carga (ΔPP e ΔV_{peak}) em conjunto com o aumento com o aumento V_T de 8 para 16 mL/kg. Com o emprego de uma variedade de configurações de V_T que podem ser empregadas na rotina anestésica, foi possível observar alterações significativas na ΔPP , as quais alteram a predição de fluido responsividade. A verdadeira fluido responsividade não foi determinada a partir da avaliação do percentual de mudança do VS ou DC geradas por um desafio volêmico (Teixeira-Neto & Valverde 2021). Entretanto, a proporção de respondedores a expansão volêmica preditos durante ventilação mecânica com V_{T8} (7%) é substancialmente menor do que a proporção de respondedores a desafio volêmico relatado em cães saudáveis (Celeita-Rodríguez et al. 2019, de Oliveira et al. 2021). Estes achados levantam a hipótese de que um V_T menor pode estar associado a alta porcentagem de falsos negativos na predição de fluido responsividade.

Ventilação mecânica com $V_T \geq 8 \text{ mL kg}^{-1}$ é adequada para prever fluido responsividade em humanos (Teboul 2013; Teboul et al. 2019). Entretanto, tal extrapolação pode não ser possível para a espécie canina. Espera-se que aumentos na pressão intratorácica (pleural) induzida pela ventilação mecânica com um mesmo valor de V_T (calculado em mL/kg de peso ideal) seja menor em cães do que em humanos, uma vez que a razão entre complacência da parede torácica e complacência pulmonar (C_{cw}/C_L) é maior em caninos do que na espécie humana (Bennet & Tenney 1982; Perel et al. 1987; Szold et al. 1989). Por este motivo, a magnitude da variação do VS e índices equivalentes (ΔPP e ΔV_{peak}) induzida por um V_T de 8 mL/kg é provavelmente menor em pacientes caninos do que em humanos. No presente estudo, a ventilação mecânica com V_T de 8 mL/kg reduziu o ΔPP para valores abaixo do ponto de corte para discriminar respondedores a expansão volêmica ($\Delta PP > 16\%$) em 13 dos 14 cães. A baixa porcentagem de animais preditos como respondedores a expansão volêmica (7%) reportada neste estudo é substancialmente menor que a porcentagem de respondedores “verdadeiros” identificada após um único desafio volêmico com cristaloides em cães (38 a 100%) (Teixeira-Neto & Valverde 2021). Coletivamente, estes resultados sugerem que o ajuste do V_T para 8 mL kg^{-1} pode estar associado a alta taxa de falsos negativos, uma vez que apenas 1 de 14 animais foi predito como respondedor a expansão volêmica neste contexto.

Uma ampla variedade de pontos de corte para VPP (11 a 16%) foi relatada para discriminar o status de fluido responsividade em estudos com caninos (Fantoni et al. 2017; Sano et al. 2018; Celeita-Rodríguez et al. 2019; Gonçalves et al. 2020; Dalmagro et al. 2021). Apesar da VPP ser calculada utilizando a mesma fórmula, monitores hemodinâmicos apresentam valores de VPP utilizando algoritmos computacionais dedicados, os quais podem necessitar de validação previamente ao seu emprego clínico (Hofer & Cannesson 2011). Tendo em vista que o uso de algoritmos computacionais, entre outros fatores, pode influenciar os valores VPP, a predição de fluido responsividade neste estudo foi baseada no valor de corte de VPP ($> 16\%$) reportado para o mesmo monitor hemodinâmico empregado no presente estudo (PICCO™) (Celeita-Rodríguez et al. 2019).

O valor de corte de ΔV_{peak} que discrimina o status de respondedores a expansão volêmica é relatado em outros estudos com cães ($\geq 9,4\%$ e $\geq 10,15\%$) (Bucci et al.

2017; Gonçalves et al. 2020). Entretanto, predição de responsividade baseada em valores de corte não foi realizada no presente estudo, uma vez que a técnica utilizada para mensuração do fluxo aórtico nestes estudos (ecocardiografia transtorácica/vista subxifoide e ecocardiografia transesofágica) difere da técnica utilizada no presente estudo (ecocardiografia transtorácica, corte de cinco câmaras apical).

No presente estudo, a $V_{\text{peak}(\text{min})}$ sempre foi mensurada entre 2-3 batimentos cardíacos após a $V_{\text{peak}(\text{max})}$, o que condiz com a literatura (Michard 2005; Teboul et al. 2019). O aumento máximo do VS no ventrículo esquerdo, o que corresponde a PP_{max} e $V_{\text{peak}(\text{max})}$, ocorre devido ao aumento na pressão alveolar durante a inspiração, a qual resulta em compressão dos capilares pulmonares ingurgitados com sangue (zona pulmonar III de West). Com a compressão dos capilares da zona III de West, há aumento transitório da pré-carga do ventrículo esquerdo e do VS. Além deste efeito, também observa-se redução transitória na pós-carga do ventrículo esquerdo durante a inspiração, favorecendo o aumento do VS. A redução da pós-carga é causada pela diminuição na pressão transmural (diferença entre a pressão interna e externa de uma câmara cardíaca) do ventrículo esquerdo durante a sístole, a qual é induzida pelo aumento transitório da pressão pleural durante a inspiração (Michard 2005). A redução máxima no VS, que corresponde ao PP_{min} e $V_{\text{peak}(\text{min})}$, é causada por uma diminuição transitória do retorno venoso, a qual ocorre como consequência da compressão da veia cava e aumento da pressão no átrio direito, secundariamente ao aumento de pressão intratorácica (pleural) durante a inspiração (Michard 2005). Devido ao atraso associado ao trânsito do sangue na circulação pulmonar, a diminuição máxima no VS do ventrículo esquerdo e índices correlatos (PP_{min} e $\Delta V_{\text{peak}(\text{min})}$) geralmente é observada 2 a 3 batimentos após a elevação máxima do VS e índices equivalentes (PP_{max} e $\Delta V_{\text{peak}(\text{max})}$) (Michard 2005; Teboul et al. 2019). Aumentos na pré-carga do ventrículo direito também contribuem para a diminuição do VS e índices correlatos. Este efeito se deve ao aumento transitório da resistência vascular pulmonar causada pela distensão da parede alveolar e compressão de capilares das zonas de West I (pressão alveolar > pressão arterial e venosa pulmonar) e II (pressão arterial pulmonar > pressão alveolar > pressão venosa pulmonar) (Michard 2005). No presente estudo, a manutenção da pressão de platô devido o uso de uma pausa inspiratória de 30% do tempo inspiratório, pode ter teoricamente contribuído para um maior aumento na pós-carga do ventrículo direito,

maximizando variação do VS e dos índices dinâmicos de pré-carga (Celeita-Rodríguez et al. 2019). Entretanto, até o presente momento, se desconhece o impacto do uso de pausa inspiratória sobre os índices dinâmicos de pré-carga.

Não existe consenso no que diz respeito ao V_T ideal durante a rotina anestésica e cirúrgica de cães sem doença pulmonar. Em cães anestesiados, a ventilação mecânica com V_T de 15 mL/kg resultou numa ventilação alveolar mais efetiva do que 10 e 12 mL/kg (Bumbacher et al. 2017). Tendo-se em vista que o espaço morto das vias aéreas (representado pelas vias aéreas superiores, traqueia, brônquios e bronquíolos) reportado em cães sob ventilação mecânica pode variar entre 6,5 a 7,6 mL/kg, o V_T de 8 mL/kg pode estar resultando principalmente em ventilação de espaço morto, sendo pouco efetivo em manter a ventilação alveolar. De fato, os resultados do presente estudo suportam esta hipótese, uma vez que no grupo V_{T8} os valores de $ETCO_2$ foram significativamente maiores em relação aos demais grupos. Por outro lado, em anestesia humana valores de V_T maiores que 8 mL/kg são atualmente considerados lesivos devido a distensão excessiva e inflamação alveolar (Young et al. 2019). As diretrizes para preservação pulmonar em ventilação mecânica durante cirurgias em humanos atualmente recomendam o uso de V_T de 6-8 mL/kg com pressão expiratória final positiva (PEEP) de 5 cmH₂O; enquanto mantendo a fração inspirada de oxigênio ≤ 0.4 (Young et al. 2019). Em contrapartida, defende-se que as recomendações de V_T para humanos não devem ser extrapoladas para a espécie canina, em parte pela proporção volume pulmonar/peso corporal ser maior em cães do que em outras espécies (Robinson et al. 1971; Donati et al. 2019). Além deste fato, pelo maior espaço morto representado pelas vias aéreas na espécie canina (6,6 a 7,6 mL/kg), comparativamente aos seres humanos (2 mL/kg ou cerca de 30% do V_T), o emprego de valores de V_T da ordem de 8 mL/g provavelmente são inadequados em cães com pulmões saudáveis.

No presente estudo, V_T foi ajustado de maneira randomizada para os volumes entre 8 e 16 mL/kg com pressão expiratória final de zero (ZEEP) e $FiO_2 > 0,9$. É reconhecido que o uso de ventilação mecânica com FiO_2 elevada e ZEEP pode favorecer a atelectasia e diminuir a complacência pulmonar em humanos e cães (De Monte et al. 2013; Young et al. 2019). Em cães anestesiados sob ventilação mecânica com V_{T12} e FiO_2 elevada ($> 0,9$), a atelectasia pulmonar pode ser

minimizada utilizando-se manobras de recrutamento alveolar seguidas de 5 cmH₂O de PEEP ou diminuição da FiO₂ de 1,0 para 0,4 (De Monte et al. 2013).

O aumento nos índices dinâmicos de pré-carga observados com a elevação progressiva do V_T pode ser atribuído a dois mecanismos (Michard 2005; Teboul et al. 2019): 1) A elevação da pressão intratorácica/pleural (como sugerido pelo aumento progressivo da P_{plat}) resultou em maior redução da pré-carga do ventrículo direito (maior redução do VS, PP_{min} e $\Delta V_{\text{peak}(\text{min})}$) e maior redução da pós-carga do ventrículo esquerdo (maior elevação do VS, PP_{max} e $\Delta V_{\text{peak}(\text{max})}$). 2) A melhora na aeração pulmonar, possivelmente associada ao aumento gradual da complacência pulmonar (C_{qst}), poderia ter resultado em maior transmissão da pressão de vias aéreas (P_{plat}) para o tecido pulmonar, resultando em maior compressão dos capilares pulmonares das zonas de West I e II e maior elevação da pós-carga do ventrículo direito (maior diminuição do VS, PP_{min} e $\Delta V_{\text{peak}(\text{min})}$).

Este estudo apresenta inúmeras limitações. Devido à sua natureza experimental, algumas particularidades devem ser consideradas antes de se extrapolar estes resultados para a prática clínica. Em primeiro lugar, a manutenção da FiO₂ (> 0.9) sob ventilação espontânea durante os primeiros 30 minutos após intubação orotraqueal pode ter favorecido a ocorrência de atelectasia e diminuído a complacência pulmonar (De Monte et al. 2013; Young et al. 2019). Estes fatores podem ter contribuído para diminuição da VPP e de variações no fluxo aórtico geradas pelas respirações mecânicas devido a minimização da transmissão da pressão de vias aéreas para o pulmão na presença de grandes áreas de atelectasia ou redução da complacência pulmonar (Teboul et al. 2019). Em segundo lugar, o “verdadeiro” status de fluido responsividade não foi determinado para cada animal uma vez que não foram avaliadas a resposta do DC ou VS a um desafio volêmico. A comparação do “verdadeiro” status de fluido responsividade com o status de predição da mesma em cada V_T permitiria determinar a real extensão com a qual diferentes ajustes de V_T influenciam a acurácia diagnóstica da VPP.

5. CONCLUSÃO

Aumentos no V_T de 8 para 16 mL/kg alteram as interações coração-pulmão, causando progressivo aumento da VPP e ΔV_{peak} . Baseado em valores de corte de VPP anteriormente publicados para discriminar o status de fluido responsividade, os valores de V_T avaliados neste estudo alterou significativamente a predição de fluido responsividade pela VPP. Estudos futuros são necessários para determinar qual seria V_T mínimo para predição acurada da fluido responsividade em cães.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

Bennett FM, Tenney SM. Comparative mechanics of mammalian respiratory system. *Respir Physiol*. 1982; 49: 131–140

Berkenstadt H, Friedman Z, Preisman S, et al. Pulse pressure and stroke volume variations during severe hemorrhage in ventilated dogs. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 94: 721-726

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

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

Bumbacher S, Schramel JP, Mosing M. Evaluation of three tidal volumes (10, 12 and 15 mL kg⁻¹) in dogs for controlled mechanical ventilation assessed by volumetric capnography: a randomized clinical trial. *Vet Anaesth Analg*. 2017; 44: 775–784.

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

Carsetti A, Cecconi M, Rhodes A. Fluid bolus therapy. *Current Opinion in Critical Care*. 2015; 21: 388-394

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. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2019; 46: 276-288

Cecconi M., Singer B., Rhodes A. The Fluid Challenge. In: Vincent JL. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2011; vol 1.

Dalmagro TL, Teixeira-Neto FJ, Celeita-Rodríguez N et al. Comparison between pulse pressure variation and systolic pressure variation measured from a peripheral artery for accurately predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2021; 48: 501–508.

De Monte V, Grasso S, De Marzo C et al. Effects of reduction of inspired oxygen fraction or application of positive end-expiratory pressure after an alveolar recruitment maneuver on respiratory mechanics, gas exchange, and lung aeration in dogs during anesthesia and neuromuscular blockade. *Am J Vet Res*. 2013; 74: 25–33.

De Oliveira GCV, Teixeira-Neto FJ, Dalmagro TL et al. Use of aortic flow indexes derived from transthoracic echocardiography to evaluate response to a fluid challenge in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2021; 48: 187-197.

Desgranges F, Olivier D, Souza Neto EP, et al. Respiratory variation in aortic blood flow peak velocity to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Anesthesia*. 2016; 26: 37-47.

Donati PA, Plotnikow G, Benavides G et al. (2019) Tidal volume in mechanically ventilated dogs: can human strategies be extrapolated to veterinary patients? *J Vet Sci*. 2019; 20: e21

Durand, P, Chevret, L, Essouri S, et al. Respiratory variations in aortic blood flow predict fluid responsiveness in ventilated children. *Intensive Care Med*. 2008; 34: 888–894.

Feissel M, Michard F, Mangin I, et al. Respiratory Changes in Aortic Blood Velocity as an Indicator of Fluid Responsiveness in Ventilated Patients With Septic Shock. *Chest*. 2001; 119(3): 867-73

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

Gan H, Cannesson M, Chandler J. Predicting Fluid Responsiveness in Children. *Anesthesia & Analgesia*. 2013; 117: 1380-1392

Gonçalves LA, Otsuki DA, Pereira Marco, et al. Comparison of pulse pressure variation versus echocardiography derived stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated anesthetized dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* .2019; 08: 047

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

Klein AV, Teixeira-Neto FJ, Garofalo NA, et al. Changes in pulse pressure variation and plethysmographic variability index caused by hypotension-inducing hemorrhage followed by volume replacement in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res*. 2016; 77: 280-7.

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

Mesquida J, Kim H.K, Pinsky M.R. Effect of tidal volume, intrathoracic pressure, and cardiac contractility on variations in pulse pressure, stroke volume, and intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med* (2011) 37:1672–1679.

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. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2000; 162: 134-8.

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

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

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

Noel-Morgan J, Otsuki D, Aya A. Pulse Pressure Variation Is Comparable With Central Venous Pressure to Guide Fluid Resuscitation in Experimental Hemorrhagic Shock With Endotoxemia. *Shock*. 2013; 40: 303-311

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

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

Robinson NE, Gillespie JR, Berry JD, Simpson A. Lung compliance, lung volumes, and single-breath diffusing capacity in dogs. *J Appl Physiol*. 1971; 33: 808–812.

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

Sant'Ana AJ, Otsuki DA, Noel-Morgan J. Use of pulse pressure variation to estimate changes in preload during experimental acute normovolemic hemodilution. *Minerva Anesthesiol*. 2012; 78: 426-33.

Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med*. 1989; 15: 368–71.

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

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

Teixeira-Neto FJ, Valverde A (2021) Clinical Application of the Fluid Challenge Approach in Goal-Directed Fluid Therapy: What Can We Learn From Human Studies?. *Front Vet Sci.* 2021; 8: 701337.

Young CC, Harris EM, Vacchiano C et al. Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations. *Br J Anaesth.* 2019; 123: 898–913.