

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU

USO DE ÍNDICES DO FLUXO AÓRTICO DERIVADOS DA
ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA PARA AVALIAR A RESPOSTA
AO DESAFIO HÍDRICO EM CÃES ANESTESIADOS

GUILLERMO CARLOS VEIGA DE OLIVEIRA

Botucatu, São Paulo, novembro de 2022.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU

USO DE ÍNDICES DO FLUXO AÓRTICO DERIVADOS DA
ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA PARA AVALIAR A RESPOSTA
AO DESAFIO HÍDRICO EM CÃES ANESTESIADOS

GUILLERMO CARLOS VEIGA DE OLIVEIRA

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Tese apresentada ao programa de Pós
Graduação em Biotecnologia Animal, para
obtenção do Título de Doutor.

Botucatu, São Paulo, novembro de 2022.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Oliveira, Guillermo Carlos Veiga de.

Uso de índices de fluxo aórtico derivados da ecocardiografia transtorácica para avaliar a resposta ao desafio hídrico em cães anestesiados / Guillermo Carlos Veiga de Oliveira. - Botucatu, 2022

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

Orientador: Francisco José Teixeira Neto

Capes: 50501011

1. Fluidos. 2. Fluidoterapia. 3. Cães. 4. Ecocardiografia veterinária.

Palavras-chave: Fluido responsividade; Fluidoterapia guiada por metas; Integral de velocidade em função do tempo.

GUILLERMO CARLOS VEIGA DE OLIVEIRA

**USO DE ÍNDICES DO FLUXO AÓRTICO DERIVADOS DA ECOCARDIOGRAFIA
TRANSTORÁCICA PARA AVALIAR A RESPOSTA AO DESAFIO HÍDRICO EM CÃES
ANESTESIADOS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista – “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu para obtenção do título de Doutor no programa de Pós Graduação em Biotecnologia Animal.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Composição da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dr. Matheus Matioli Mantovani

Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno

Universidade Federal do Paraná

Dra. Natache Arouca Garofalo

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dr. Paulo do Nascimento Junior

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Botucatu, novembro de 2022

Dedicatória:

Dedico este trabalho ao meu orientador, mestre, professor **Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto** e ao grande amigo “CHICO” que acreditou em mim como entusiasta pela pesquisa e que me ensinou o que é a pesquisa de verdade.

Toda a minha dedicação e admiração por você, muito obrigado por me ensinar anestesia e a ser um profissional melhor a cada encontro, tenho muito orgulho de dizer que tive mais que um orientador, um MESTRE de verdade.

***“Não existe ensino que se compare ao exemplo”
“Deixe o mundo um pouco melhor do que o encontrou”***

Baden Powell

fundador do escotismo

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela saúde e oportunidade de chegar aonde cheguei, a minha mãe e minha avó Ercilia (*in memorian*) que me proporcionaram educação e meu ensino até a universidade, a formação do meu caráter, sendo pai e mãe com muito sacrifício e luta.

Minha esposa, meu amor e mãe dos meus filhos Melissa, por me apoiar e ser incentivadora, amiga, companheira, entender e dar força nos momentos mais difíceis, principalmente por entender as ausências, dividindo comigo as tristezas e alegrias, e sempre ao meu lado TE AMO. Meus filhos Luan, Gabriela e Laura que são minha motivação diária, é por vocês que eu levanto todos os dias, até o fim da minha vida, AMO VOCÊS!

A meu pai Guillermo (*in memorian*), e irmãos Leandro e Mariano, pelos momentos vividos, sempre com muitas saudades de vocês, (los extraño).

A minha equipe de pesquisa Nathalia, Tabata, Cesar, Angélica, obrigado pela experiência prazerosa da convivência de vocês nos dias mais difíceis, passando o dia todo em experimento e as vezes nada funcionando como planejado, porém sempre com bom humor e otimismo, ao Ívan pelas cirurgias realizadas nos animais, e a todos que contribuíram de alguma forma para que esse estudo pudesse ser executado.

Aos meus companheiros do VITA Hospital Veterinário.

Professor Dr. Paulo Nascimento por fornecer material para nossa pesquisa.

A minha amiga Nathalia Noronha pelos ensinamentos e treinamentos na ecocardiografia enquanto trabalhávamos na UNIMES.

A todos vocês o meu MUITO OBRIGADO!

SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO 1	
1.INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	01
2.REVISÃO DE LITERATURA.....	02
2.1 Bases fisiológicas para a fluido responsividade.....	02
2.2 Mensuração do volume sistólico e débito cardíaco na ressuscitação volêmica	09
3. REFERÊNCIAS.....	17
CAPÍTULO 2 (trabalho científico)	
1.INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	27
2.MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
2.1 Animais.....	29
2.2 Instrumentação e variáveis monitoradas.....	29
2.3 Grupos de respondedores e não respondedores a expansão volêmica.....	31
2.4 Linha do tempo e coleta de dados.....	32
2.5 Análise estatística.....	32
3.RESULTADOS.....	34
3.1 Grupos de respondedores e não respondedores a expansão volêmica.....	34
3.2 Precisão do método de referência e confiabilidade intra observador da ecocardiografia.....	36
3.3 Efeitos da expansão volêmica nas variáveis hemodinâmicas, hematócrito e proteína plasmática total.....	37
3.4 Correlação entre ecocardiografia e o método de referência.....	39
3.5 Concordância entre ecocardiografia e o método de referência.....	39
3.6 Acurácia da ecocardiografia para discriminar respondedores de não respondedores.....	40
4.DISSCUSSÃO.....	43
5.CONCLUSÕES.....	47
CAPÍTULO 3	
1.Apêndice (lista de abreviações).....	48

RESUMO

OLIVEIRA, GCV. **Uso de índices de fluxo aórtico derivados da ecocardiografia transtorácica para avaliar a resposta a uma prova de carga em cães anestesiados.** Botucatu, 2022. 31p. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista – “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

Objetivo: avaliar a habilidade das medidas de fluxo aórtico pela ecocardiografia transtorácica para discriminar a resposta a uma prova de carga (PC) em cães anestesiados hígidos. **Delineamento experimental:** estudo experimental, prospectivo. **Animais:** Total de 48 cães anestesiados com isoflurano (14,2-35,0 kg) submetidos à cirurgia eletiva. **Métodos:** A fluido responsividade foi avaliada antes da cirurgia através de uma PC (Ringer lactato 10 mL/kg por via intravenosa durante 5 minutos). Aumentos percentuais no volume sistólico através da termodiluição transpulmonar ($\Delta V_{S_{TDTP}}$) $>15\%$ dos valores registrados antes da PC definiram os respondedores a expansão volêmica. Um grupo de 24 animais foi definido como não respondedores ($\Delta V_{S_{TDTP}} \leq 15\%$). Quando $\Delta V_{S_{TDTP}}$ foi $>15\%$ após a primeira PC, outras provas adicionais foram administradas até o $\Delta V_{S_{TDTP}}$ ser $\leq 15\%$. O status final de fluido responsividade foi baseado na resposta a última PC. Os aumentos percentuais após a PC nos índices de fluxo aórtico [integral de velocidade em função do tempo (ΔVTI_{PC}) e velocidade máxima ($\Delta V_{max_{PC}}$)] e na pressão arterial média (ΔPAM_{PC}) foram comparados com $\Delta V_{S_{TDTP}}$. **Resultados:** Após uma PC, 24 animais foram respondedores. Para os não respondedores, o $\Delta V_{S_{TDTP}}$ foi $\leq 15\%$ após uma, duas e três PCs em oito/24, 15/24 e um/24 animais, respectivamente. A PC que definiu a responsividade aumentou $\Delta V_{S_{TDTP}}$ em 29 (18-53)% nos respondedores e em 8 (-3 a 15)% nos não respondedores [média (intervalo)]. A área sob a curva de características de operação do receptor (AUROC) de ΔVTI_{DH} (0,901) foi maior que as AUROCs de $\Delta V_{max_{PC}}$ (0,774, $p = 0,041$) e ΔPAM_{PC} (0,519, $p < 0,0001$). ΔPAM_{PC} não previu a capacidade de resposta ($p = 0,826$). Os melhores valores de corte para discriminar respondedores, com as respectivas zonas de incerteza diagnóstica (“gray zones”) foram $>14,7$ (10,8-17,6)% para ΔVTI_{PC} e $>8,6$ (-0,3 a 14,7)% para $\Delta V_{max_{PC}}$. Os animais dentro da “gray zone” foram 17% (ΔVTI_{PC}) e 50% ($\Delta V_{max_{PC}}$). **Conclusões e relevância clínica:** As alterações no VTI induzidas pela PC podem determinar a responsividade com razoável acurácia em cães e podem desempenhar um papel importante na fluidoterapia guiada por metas.

Palavras-chave: fluido responsividade; fluidoterapia guiada por metas; integral de velocidade em função do tempo.

ABSTRACT

OLIVEIRA, GCV. **Use of aortic flow indexes derived from transthoracic echocardiography to evaluate response to a fluid challenge in anesthetized dogs.** Botucatu, 2022. 31p. Thesis (PhD) – Universidade Estadual Paulista – “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

Objective: To evaluate the ability of transthoracic echocardiographic aortic flow measurements to discriminate response to a fluid challenge (FC) in healthy anesthetized dogs. **Study design:** Prospective experimental study. **Animals:** A total of 48 isoflurane-anesthetized dogs (14.2-35.0 kg) undergoing elective surgery. **Methods:** Fluid responsiveness was evaluated before surgery by FC (lactated Ringer's 10 mL/kg intravenously over 5 minutes). Percentage increases in transpulmonary thermodilution stroke volume (ΔSV_{TPTD}) $>15\%$ from values recorded before FC defined responders to volume expansion. A group of 24 animals were assigned as nonresponders (ΔSV_{TPTD} 15%). When ΔSV_{TPTD} was $>15\%$ after the first FC, additional FC were administered until ΔSV_{TPTD} was 15%. Final fluid responsiveness status was based on the response to the last FC. Percentage increases after FC in aortic flow indexes [velocity time integral (ΔVTI_{FC}) and maximum acceleration ($\Delta Vmax_{FC}$)] and in mean arterial pressure (ΔMAP_{FC}) were compared with ΔSV_{TPTD} . Results After one FC, 24 animals were responders. For nonresponders, ΔSV_{TPTD} was 15% after one, two and three FCs in eight/24, 15/24 and one/24 animals, respectively. The FC that defined responsiveness increased ΔSV_{TPTD} by 29 (18-53)% in responders and by 8 (-3 to 15)% in nonresponders [mean (range)]. The area under the receiver operating characteristics curve (AUROC) of ΔVTI_{FC} (0.901) was larger than the AUROCs of $\Delta Vmax_{FC}$ (0.774, $p = 0.041$) and ΔMAP_{FC} (0.519, $p < 0.0001$). ΔMAP_{FC} did not predict responsiveness ($p = 0.826$). Best cut-off thresholds for discriminating responders, with respective zones of diagnostic uncertainty (gray zones) were >14.7 (10.8-17.6)% for ΔVTI_{FC} and >8.6 (-0.3 to 14.7)% for $\Delta Vmax_{FC}$. Animals within the gray zone were 17% (ΔVTI_{FC}) and 50% ($\Delta Vmax_{FC}$). Conclusions and clinical relevance Changes in VTI induced by FC can determine responsiveness with reasonable accuracy in dogs and could play an important role in goal-directed fluid therapy.

Keywords: fluid responsiveness, goal-directed fluid therapy, velocity time integral.

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

A fluidoterapia perioperatória vem sendo amplamente estudada, mas a estratégia ideal de administração de fluidos ainda permanece controversa. Grande parte dos debates envolvem: o tipo de fluido administrado (coloide versus cristalóide), o volume total administrado (estratégia restritiva versus liberal) e quais parâmetros hemodinâmicos seriam mais adequados para guiar a administração de fluidos (Cecconi et al. 2011; Carsetti et al. 2015; Teixeira-Neto & Valverde 2021). Embora diretrizes venham sendo produzidas para orientar a prática clínica na medicina veterinária, a base de evidências para essas recomendações pode ser questionável (Davis et al. 2013). Estudos na área médica sugerem que o balanço hídrico perioperatório tem um impacto direto no desfecho clínico (Corcoran et al. 2012; Bednarczyk et al. 2017). A administração de grande volume de fluido intravenoso no período perioperatório é uma prática clínica comum. Embora a fluidoterapia possa expandir o espaço intravascular, melhorar a perfusão dos órgãos e reduzir complicações pós-operatórias como a insuficiência renal, o excesso de fluido também pode aumentar a incidência de complicações perioperatórias como o edema pulmonar/tecidual, além prolongar os custos e tempo de internação (Corcoran et al. 2012).

A fluidoterapia restritiva vem sendo empregada como estratégia em procedimentos cirúrgicos rápidos com o objetivo de reduzir o tempo de internação em relação a estratégia liberal. Uma revisão sistemática concluiu que a fluidoterapia liberal levando a um estado de sobrecarga hídrica deve ser evitada em grandes cirurgias (Holte & Kehlet, 2006). Estabelecer o que exatamente constitui uma quantidade excessiva de fluido é difícil porque a quantidade absoluta de líquido administrado varia substancialmente entre os estudos, tornando suas conclusões de difícil implementação na prática clínica (Corcoran et al. 2012). Por outro lado, a fluidoterapia restritiva não demonstra ser ideal na unidade de terapia intensiva (UTI), pois há estudos demonstrando que esta estratégia pode não reduzir mortalidade e a incidência de complicações em relação a fluidoterapia padrão, além de poder ser associada a maior incidência de lesão renal aguda (Meyhoff et al. 2022; Myles et al. 2018).

No paciente em choque apresentando sinais de hipoperfusão tecidual (lactato plasmático elevado), a estratégia de administração de fluidos guiada por metas hemodinâmicas parece ser a melhor escolha (Rivers et al. 2001; Corcoran et al. 2012; Bednarkzyck et al. 2017). Nesta estratégia, o volume de fluidos é titulado com base em metas/parâmetros hemodinâmicos objetivos. Tendo em vista que o principal objetivo da reposição volêmica no paciente em choque é otimizar a perfusão tecidual, as metas ideais para guiar a administração de fluidos são o volume sistólico (VS) e débito cardíaco (DC). Entretanto, devido ao custo, dificuldade e complexidade de algumas técnicas de monitorização invasivas ou minimamente invasivas, a aplicação desta estratégia no dia a dia pode ser limitada (Sasaki et al. 2020; Monnet et al. 2022).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Bases fisiológicas para a fluido responsividade

O entendimento da dinâmica dos fluidos no organismo possibilita esclarecer como algumas terapias podem otimizar o manejo da volemia no paciente de alto risco. É importante lembrar que a fluidoterapia em pacientes anestesiados ou críticos que necessitam de reposição volêmica (por exemplo em choque), difere de pacientes conscientes (Fantoni & Shih 2017). Em condições normais, aproximadamente 70% da volemia está contida na circulação venosa, a qual é composta por vasos de elevada capacitância, ou seja, vasos sanguíneos com capacidade de armazenar um volume relativamente grande às custas de aumento relativamente pequeno da pressão (Gelman & Bigatello 2018. Teixeira-Neto & Valverde 2021). O volume de sangue presente na circulação venosa pode ser subdividido, com base no seu papel fisiológico, em volume estressado (“stressed volume”) e não estressado (“unstressed volume”). O **volume estressado** é aquele que exerce pressão na parede de pequenas veias e vênulas e se move rapidamente na circulação venosa, contribuindo de forma efetiva para o retorno venoso (RV) cardíaco (Gelman & Bigatello 2018. Teixeira-Neto & Valverde 2021). Durante condições de estabilidade hemodinâmica, o volume estressado das circulações sistêmica e pulmonar

corresponde ao DC, uma vez que o RV (volume de sangue que chega ao coração) é igual ao DC (Gelman & Bigatello 2018. Teixeira-Neto & Valverde 2021). O **volume não estressado** é definido como o volume sanguíneo que mantém os vasos minimamente abertos, correspondendo ao volume de sangue que não se move ou se move lentamente na circulação. Portanto, o volume não estressado não contribui de forma relevante para o RV cardíaco. Do volume sanguíneo total localizado no interior da circulação venosa, 30% compõem o volume estressado e 70% o volume não estressado (Gelman & Bigatello 2018. Teixeira-Neto & Valverde 2021).

O **RV** é determinado pela diferença entre a **pressão média de enchimento das veias (PME)** e a **pressão no átrio direito (PAD)**, dividida pela **resistência ao fluxo venoso (RFV)**, conforme a seguir (Gelman & Bigatello 2017):

$$RV = \frac{PME - PAD}{RFV}$$

Com base na fórmula acima observa-se que o RV pode ser incrementado por um dos mecanismos a seguir: 1) Aumento da PME, 2) redução da PAD, 3) redução da RFV. A expansão volêmica somente resultará em aumento do RV (e consequentemente do VS e DC) caso o fluido administrado aumente o volume estressado o que ocasionará aumento da PME, como descrito pela fórmula acima. A imprevisibilidade da distribuição do fluido administrado entre os volumes estressado (o qual efetivamente contribui para o RV) e não estressado (sem impacto no RV) pode explicar por que aproximadamente 50% dos pacientes humanos em estado crítico não respondem a uma prova de carga de fluidos com aumentos no VS ou DC (Gelman & Bigatello 2017).

De acordo com o mecanismo de Frank-Starling a tensão ou força exercida pelas fibras miocárdicas durante a sístole depende da extensão com a qual estas fibras são distendidas durante a diástole (pré carga) (Kosta & Dauby 2021). À medida que ocorre o enchimento ventricular, a distensão progressiva das fibras miocárdicas (aumento da pré carga) é associada a um aumento da afinidade da troponina C pelo cálcio. Consequentemente, há um maior número de interações entre a actina e miosina resultando em aumento da força contrátil do miocárdio ventricular e do VS. Entretanto, há um limite de distensão das fibras miocárdicas

onde a interação entre as miofibrilas é otimizada; quando este limite de distensão é atingido, não haverá mais aumento da contratilidade miocárdica e do VS. Portanto, a relação entre pré carga e VS, descrita pela curva de Frank-Starling, apresenta formato curvilíneo: Aumentos da pré carga resultam em elevação significativa do VS até um determinado limite. Incrementos da pré carga acima deste ponto não resultarão em elevação do VS. Clinicamente, a curva de Frank-Starling é empregada para definir o **conceito de fluido responsividade**, onde um indivíduo **respondedor à expansão volêmica** é classificado como aquele onde o VS e/ou DC se eleva em pelo menos 15% em resposta a uma prova de carga com fluidos. Caso a prova de carga com fluidos não resulte em aumentos significativos do VS e/ou DC ($< 15\%$) em função do coração do paciente estar operando na região achatada da curva de Frank-Starling, o indivíduo é considerado **não respondedor à expansão volêmica (Figura 1)** (Cecconi et. al 2011; Carsetti e tal. 2015; Teixeira neto & Valverde 2021).

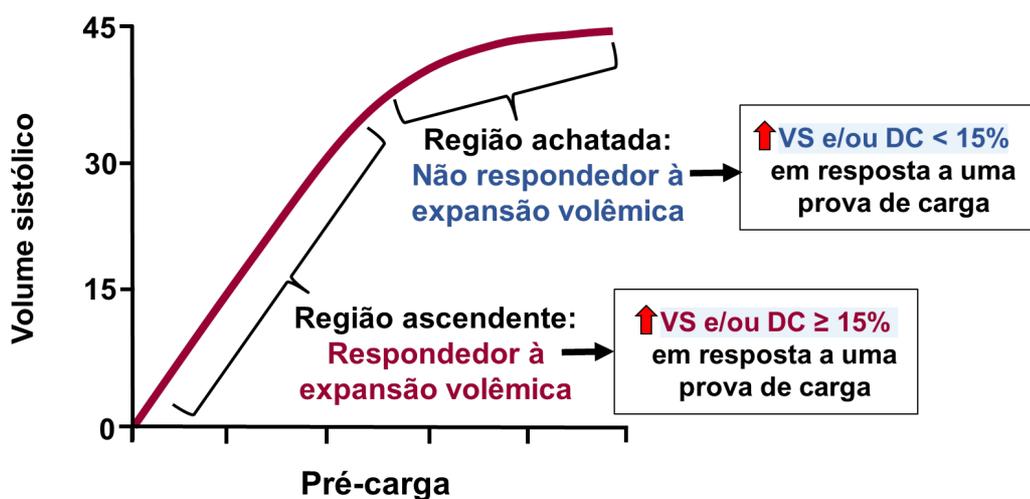


Figura 1: Emprego da curva de Frank-Starling como guia para a expansão volêmica.

A prova de carga consiste na rápida administração de um volume relativamente pequeno de fluido visando testar se o paciente possui reserva de pré carga, ou seja, testar se o coração deste indivíduo está operando na região ascendente da curva de Frank-Starling. Observando-se metas previamente estabelecidas, a prova de carga também objetiva repor o volume circulante com menor risco de sobrecarga/edema (Cecconi et al. 2011; Carsetti et al. 2015; Teixeira-Neto & Valverde 2021).

Em pacientes cujo coração opera no limite de pré carga (região achatada da curva de Frank-Starling) há um maior risco de edema, que pode ser melhor entendido pela sobreposição entre a curva de Frank-Starling com a curva de Marik-Phillips, que descreve a relação entre pré carga e água extravascular pulmonar (EVLW) (Marik et al. 2014; Teixeira-Neto & Valverde 2021) (**Figura 2**). Como pode-se observar na **figura 2**, em pacientes respondedores a volume a prova de carga resulta em aumento significativo no VS, o qual é acompanhado por pequena alteração da EVLW. Por outro lado, caso o coração se encontre operando na região achatada da curva de Frank-Starling, além da expansão volêmica não ser benéfica por resultar em pequeno aumento do VS, haverá risco eminente de edema pulmonar pois simultaneamente haverá grande aumento da EVLW. O risco de edema é ainda maior em pacientes sépticos, pois a curva de Marik-Phillips se desloca à esquerda (Marik et al. 2014; Teixeira-Neto & Valverde 2021).

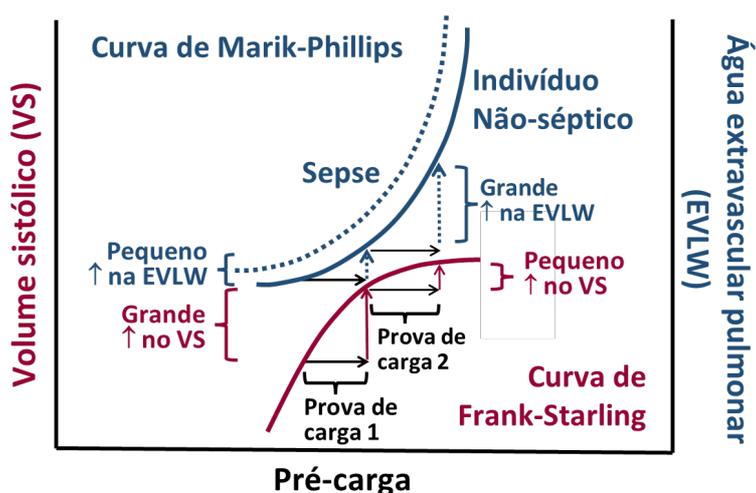


Figura 2: Sobreposição entre as curvas de Frank-Starling e de Marik-Phillips (Adaptado de Teixeira-Neto & Valverde 2021 e Marik et al. 2014).

Na fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas a expansão volêmica é interrompida caso o animal seja caracterizado como não respondedor logo após a primeira prova de carga (aumento do VS e/ou DC < 15%). Por outro lado, caso a prova de carga resulte em aumento do VS ou DC \geq 15%, pode-se dar continuidade a expansão volêmica, repetindo-se as provas de carga, até que o animal se apresente na transição entre as regiões ascendente e achatada da

curva de Frank-Starling (aumento do VS e/ou DC < 15%) (Cecconi et al. 2011; Carsetti et al. 2015; Teixeira-Neto & Valverde 2021). Esta estratégia, entretanto, não é isenta de riscos uma vez que ao se expandir a volemia até que o indivíduo se encontre com o coração próximo a região achatada de curva de Frank-Starling há maior risco de edema (**Figura 2**). Há de se considerar que a ressuscitação volêmica deva ser descontinuada antes que o paciente adquira o status de não respondedor às provas de carga como, por exemplo, na presença de alterações vasculares com destruição do glicocálix endotelial, disfunção miocárdica e hipoalbuminemia, condições que podem ocorrer principalmente em pacientes sépticos (Montealegre & Lyons 2021). A menos que haja evidência de hipovolemia grave, recomendações da área médica sugerem que o volume inicial de fluidos seja restrito a 20-30 mL/kg de fluidos (Spiegel 2016). Em pacientes que apresentam hipotensão devido à hipovolemia e sepse, a ressuscitação volêmica pode ser interrompida após a normalização da pressão arterial, mesmo que a avaliação da fluido responsividade demonstre que o paciente ainda se encontra em um estado de pré carga dependência (Douglas et al. 2020). Com base nestes conceitos desenvolvidos na área médica, Teixeira-Neto e Valverde (2021) propuseram uma abordagem fisiológica para a fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas em pequenos animais (**Figura 3**). Nesta abordagem, além do conceito de fluido responsividade, o fluxograma determina reavaliação da necessidade de administração de mais fluidos caso se atinja um volume cumulativo de 30 mL/kg. Ainda de acordo com este fluxograma, a expansão volêmica é interrompida caso ocorra normalização da pressão arterial [valores alvo de pressão arterial média (PAM) > 65 mmHg ou pressão arterial sistólica (PAS) > 90 mmHg], mesmo em animais ainda caracterizados como respondedores à prova de carga.

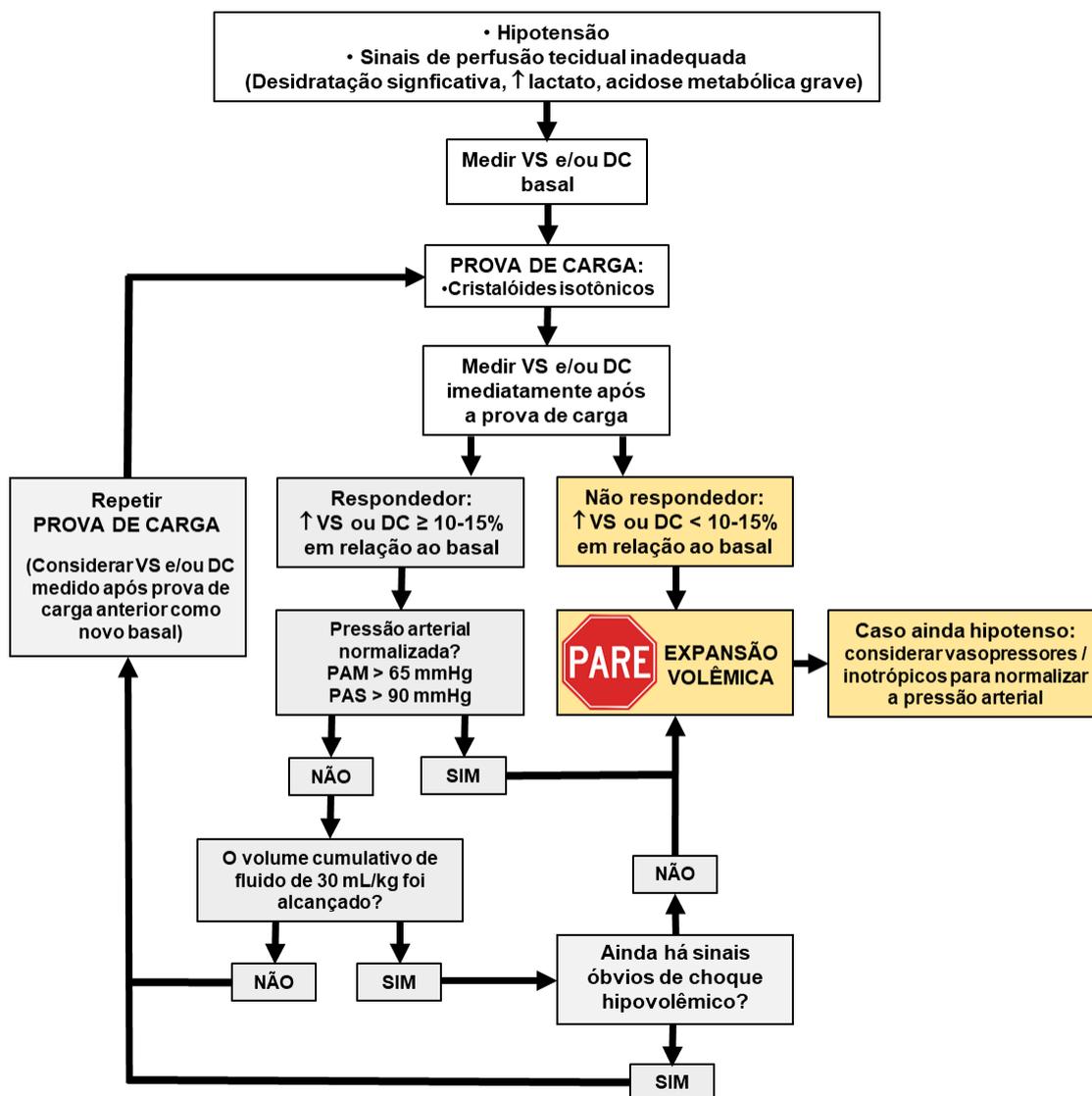


Figura 3: Abordagem fisiológica da ressuscitação volêmica proposta por Teixeira-Neto & Valverde (2021).

A estratégia de fluidoterapia restritiva na UTI, envolvendo pacientes sépticos ou com infecções graves, e pacientes submetidos a cirurgias eletivas, parece ter resultado em desfecho mais favorável do que a estratégia liberal, com redução de 35% na incidência de complicações (Schol et al. 2016). Entretanto, estudos recentes na área médica demonstraram que a fluidoterapia restritiva, comparativamente a estratégias liberais, não foi associada a melhora nos índices de sobrevivência, além de ter resultado em elevada incidência de injúria renal aguda em cirurgias abdominais de grande porte (Myles et al. 2018).

Em contraste com a fluidoterapia liberal, onde a administração sistemática de bolus de fluidos sem critérios hemodinâmicos claramente estabelecidos pode aumentar a mortalidade (Maitland et al. 2011), o uso de provas de carga em uma estratégia guiada pela fluido responsividade pode aumentar a sobrevida, além de reduzir o tempo de internação na UTI e o tempo de ventilação mecânica (Bednarczyk et al. 2017). Portanto, a fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas em pacientes graves parece ser uma alternativa superior as estratégias liberal e restritiva de administração de fluidos (Corcoran et al. 2012; Schol et al. 2016; Bednarczyk et al. 2017).

Um aspecto importante a se considerar na fluidoterapia guiada por metas hemodinâmica é a necessidade de padronização da prova de carga. A prova de carga ideal deve empregar o volume mínimo de fluido necessário para testar se o paciente apresenta reserva de pré carga. A taxa de administração do fluido também é um aspecto importante, velocidades de infusão excessivamente lentas de cristaloides devem evitadas por permitir que ocorra a redistribuição do fluido do compartimento intravascular outros compartimentos/excreção renal, dificultando a avaliação da fluido responsividade (Roger et al. 2019). Em revisões recentes demonstrou-se que, tanto na medicina humana como na medicina veterinária, ainda não há padronização das provas de carga, no que se refere ao volume de fluido, tipo de fluido (coloide versus cristaloides) e duração da infusão (Messina et al. 2014; Teixeira-Neto & Valverde 2021). Entretanto, deve-se favorecer o emprego de volumes reduzidos como prova de carga para se reduzir o risco de sobrecarga de fluido/edema. Em cães hipovolêmicos, tem-se recomendado a administração de cristaloides de forma fracionada (15-20 mL/kg) na taxa de choque (80 mL/kg/hora) até a resolução dos sinais clínicos de hipovolemia (Davis et al. 2013). Estes volumes podem ser excessivos uma vez que, em cães normovolêmicos sob anestesia geral, observaram-se sinais visíveis de sobrecarga volêmica, como quemose e edema sublingual, após a administração de duas provas de carga com 20 mL/kg de ringer lactato durante 15 minutos (Celeita-Rodriguez et al. 2019).

Em humanos, para se minimizar o risco de sobrecarga de volume induzido por uma prova de carga convencional (500 mL de cristaloides isotônico administrado durante 15-30 minutos), pode-se administrar uma mini prova de

carga (“mini fluid challenge”) (Muller et al. 2011; Wu et al. 2015). A mini prova de carga consiste em um volume muito reduzido de fluido, administrado pela via intravenosa de forma muito rápida (exemplo 50 mL de cristalóide durante 10 segundos), visando prever a resposta a uma prova de carga com volume convencional (Wu et al. 2015). Quando a mini prova de carga acima descrita aumentou o integral de velocidade em função do tempo do fluxo aórtico (VTI_{aorta}) em mais de 9% (parâmetro ecocardiográfico empregado como índice substituto do VS), foi possível prever os respondedores a uma prova de carga convencional (aumento do DC $\geq 15\%$) (Wu et al. 2015). O método de avaliação da resposta a expansão volêmica (medição do VS e/ou DC antes e após a prova de carga) também não está padronizado (Messina et al. 2014; Teixeira-Neto & Valverde 2021). Quando se utilizam pequenos volumes de fluido, como no caso da abordagem com o “mini fluid challenge”, deve-se ter à disposição métodos de monitorização com maior sensibilidade (que resultam em menor chance de falsos negativos), como por exemplo métodos invasivos ou minimamente invasivos de avaliação do VS e/ou DC. Devido ainda ao volume pequeno em um tempo curto, pode-se considerar como respondedor a elevação acima 10% do VS e/ou DC (Teixeira-Neto & Valverde 2021; Boysen & Gommeren 2021).

2.2. Mensuração do volume sistólico e débito cardíaco na ressuscitação volêmica

Em 1870 Adolf Fick descreve pela primeira vez o método de mensuração do DC em animais pela aferição de oxigênio no sangue arterial e venoso. A mensuração do DC pelo princípio de Fick, que até os dias atuais é empregada por alguns monitores hemodinâmicos, se baseia no fato de que o DC é igual ao consumo de oxigênio pelos tecidos (VO_2) dividido pela diferença entre os conteúdos arterial e venoso de oxigênio [$C(a-v)O_2$] (Reuter et al. 2010; Geerts et al. 2011):

$$DC = \frac{VO_2}{C(a-v)O_2}$$

Em 1897, Stewart iniciou desenvolvimento da técnica de mensuração do DC através do **método de diluição de indicador**. O método de Stewart-Hamilton se baseia no princípio de que o DC é igual a quantidade de indicador (substância química inerte injetada na circulação venosa) dividida pela sua concentração média na circulação (medida com base na curva de diluição do indicador na circulação arterial) (Woog & McWilliam 1983; Geerts et al. 2011; Reuter et al. 2010):

$$DC = \frac{\text{Quantidade de indicador}}{\text{Área sob a curva de diluição do indicador}}$$

O método de diluição de indicador (corante indocianina verde) foi empregado em pesquisas com animais, e eventualmente em humanos, até o início da década 1970. Entretanto, a principal limitação das medidas de DC empregando-se o corante indocianina verde é a sua prolongada meia vida de eliminação do organismo. Esta característica causa erro caso seja necessário realizar mensurações repetidas do DC em um mesmo indivíduo devido a interferência do corante acumulado (Geerts et al. 2011; Reuter et al. 2010).

Foi a partir de 1970, com a introdução do cateter de artéria pulmonar para a mensuração do DC através da técnica de termodiluição, que a monitoração do DC se torna viável além dos laboratórios de fisiologia (Ganz et al. 1971; Geerts et al. 2011; Reuter et al. 2010). A medição do DC por **termodiluição pulmonar** se baseia no mesmo princípio da diluição de indicador introduzido por Stewart. A principal diferença em relação a técnica de diluição de corante é o emprego de indicador térmico (solução de glicose a 5% resfriada ou em temperatura ambiente) injetado em veia central (veia cava) ou no átrio direito. A redução da temperatura do sangue induzida pelo sinal térmico (ΔT_{sangue}) é detectada pelo sensor de temperatura localizado na extremidade do cateter de artéria pulmonar, originando assim a curva de termodiluição ($\Delta T_{\text{sangue}} / \text{tempo}$). Uma modificação da equação de Stewart-Hamilton é empregada para calcular o DC (Ganz et al. 1971; Geerts et al. 2011; Reuter et al. 2010):

$$DC = \frac{k \times (T_{\text{sangue}} - T_{\text{injetado}}) \times V_{\text{injetado}}}{\int \Delta T_{\text{sangue}} \times dt}$$

Onde:

k = fator de correção

T_{sangue} = temperatura do sangue na artéria pulmonar

T_{injetado} = temperatura da solução resfriada ou em temperatura ambiente (sinal térmico) injetada na veia cava/átrio direito

V_{injetado} = Volume da solução resfriada ou em temperatura ambiente (sinal térmico) injetada na veia cava/átrio direito

$\int \Delta T_{\text{sangue}} \times dt$ = Área sob a curva de termodiluição

O padrão ouro para mensuração do DC é a termodiluição pulmonar. Entretanto, esta técnica requer cateterização da artéria pulmonar e, pelo seu elevado grau de invasão, não é um método aplicável clinicamente no atendimento emergencial em medicina veterinária. Devido a característica invasiva do cateter de artéria pulmonar, vem se buscando constantemente ferramentas alternativas que possibilitem a monitoração do VS e DC de forma confiável na prática clínica. Um monitor de DC ideal deve apresentar as seguintes características (Geerts et al. 2011):

- 1) Acurácia e precisão adequadas quando comparado ao padrão ouro (termodiluição pulmonar)
- 2) Boa habilidade de detectar tendências (elevação e redução do DC)
- 3) Independência do operador
- 4) Menor grau de invasão em comparação ao padrão ouro (termodiluição pulmonar)
- 5) Ser de fácil aplicação em circunstâncias variadas (exemplo: aplicável em pacientes inconscientes/intubados e pacientes conscientes/não intubados)

Apesar dos esforços constantes para o desenvolvimento de novas tecnologias de monitoração do VS e DC, não há até o presente momento um monitor que atenda a todas as características acima descritas. Dentre os métodos desenvolvidos recentemente, a mensuração do DC por **termodiluição transpulmonar** é aquela que mais se aproxima do perfil do monitor ideal, sendo uma técnica menos invasiva que a termodiluição pulmonar, que atende aos critérios de acurácia/precisão e de habilidade de detectar tendências, além de ser um método com relativa independência do operador (Sakka et al. 2012; Garofalo et al. 2016; Kutter et al. 2016; Monnet & Teboul 2017). A **termodiluição**

transpulmonar recebe esta denominação porque a mudança na temperatura do sangue (ΔT_{sangue}) induzida pelo sinal térmico [solução fisiológica resfriada ($< 8^{\circ}\text{C}$)] não é detectada na circulação pulmonar, mas sim em uma artéria central da circulação sistêmica (artéria femoral) (**Figura 4**).

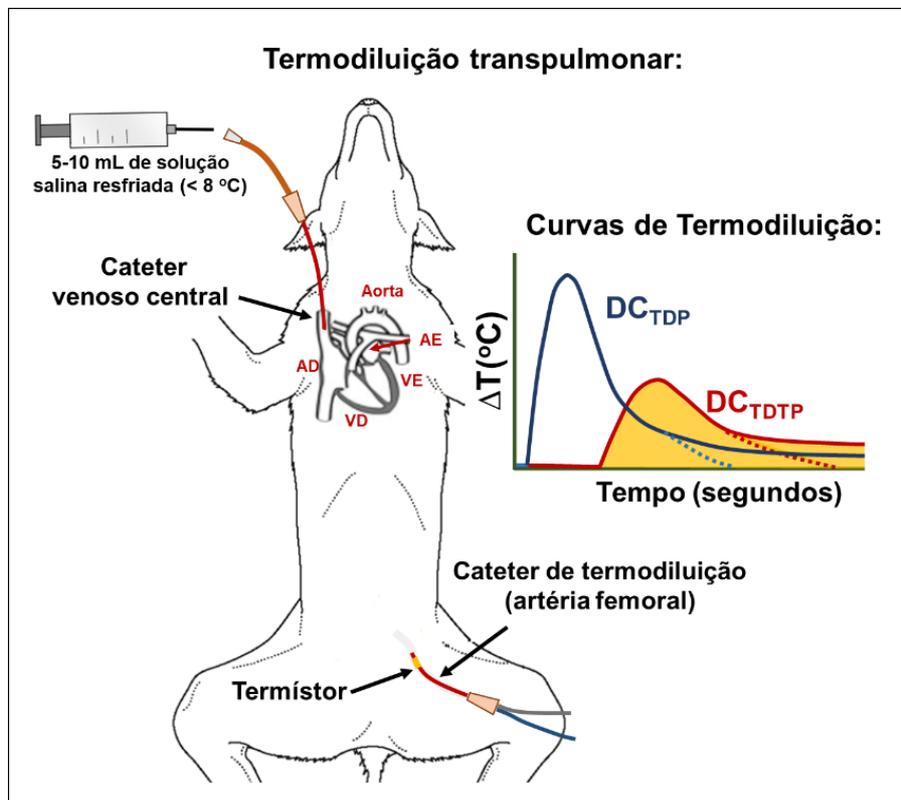


Figura 4: Mensuração do débito cardíaco pela técnica de termodiluição transpulmonar (DC_{TDTP}). No débito cardíaco obtido pela termodiluição pulmonar (DC_{TDP}), a mudança na temperatura do sangue (ΔT) induzida pelo sinal térmico (resfriamento do sangue) injetado na veia cava/átrio direito é detectada na artéria pulmonar, resultando no surgimento imediato da curva de termodiluição. Na mensuração do DC_{TDTP} o sinal térmico percorre um caminho maior, atravessando toda circulação pulmonar até que o ΔT seja detectado em uma artéria central da circulação sistêmica (artéria femoral em cães), o que resulta em maior tempo até que a curva de termodiluição transpulmonar seja registrada (Fonte: Francisco J Teixeira Neto, arquivo pessoal).

As técnicas de diluição de indicador são relativamente independentes da habilidade do operador e são consideradas os métodos com maior acurácia e precisão de aferição do DC e do VS disponíveis para uso clínico. No entanto, devido sua característica invasiva e algumas outras dificuldades técnicas, as técnicas de diluição de indicador não foram implementadas rotineiramente para

avaliar a fluído responsividade em pacientes com sinais de insuficiência circulatória (Teixeira-Neto & Valverde 2021). No que se refere à outras técnicas alternativas que podem ser viáveis para o atendimento emergencial à beira leito, destaca-se o potencial da **ecocardiografia**, a qual pode ser empregada para se avaliar a resposta à expansão volêmica no paciente em choque (Mercado et al. 2017; Teixeira-Neto & Valverde 2021; Boysen & Gommeren 2021).

A avaliação do VS e DC pela ecocardiografia é realizada em duas etapas. Inicialmente, a área via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) é multiplicada pelo integral de velocidade em função do tempo derivada do fluxo aórtico (VTI_{aorta}) para se obter o VS e subsequentemente o DC [VS X FC (frequência cardíaca)] (Blanco et al. 2015) (**Figura 5**). Apesar da dependência do operador ser um fator limitante para a aplicação desta técnica, a mensuração do DC pela ecocardiografia trans torácica em pacientes humanos, desde que realizada por profissional qualificado, apresenta boa acurácia, precisão e habilidade de detectar tendências em comparação ao padrão ouro (termodiluição pulmonar) (Mercado et al. 2017). Similarmente, em cães anestesiados, observou-se que a ecocardiografia trans esofágica resulta em concordância aceitável com a termodiluição pulmonar (Mantovani et al. 2017).

Embora a mensuração do VS e DC através da ecocardiografia resultarem em concordância aceitável com a termodiluição pulmonar, a possibilidade de resultados não acurados, mesmo com operadores experientes, é um fator importante a ser considerado. Com base na fórmula de cálculo da área da VSVE (**Figura 5**), qualquer erro de medida no diâmetro da VSVE será elevado ao quadrado, ocasionando erro significativo no cálculo do VS e do DC; uma alternativa para a utilização do DC seria ao invés da utilização da área da aorta. Além disto, o posicionamento do Doppler alinhado ao fluxo aórtico, com o volume de amostragem no mesmo local de medida do diâmetro/área da VSVE, também é outro ponto crítico para medidas acuradas do VS e DC. O ângulo entre o Doppler e o fluxo aórtico (VSVE) deve ser o mais próximo de 0 graus (com ângulos de até 20 graus aceitáveis) (Mercado et al. 2017). Caso haja desvio maior deste ângulo, os valores de VS e DC serão subestimados de forma importante.

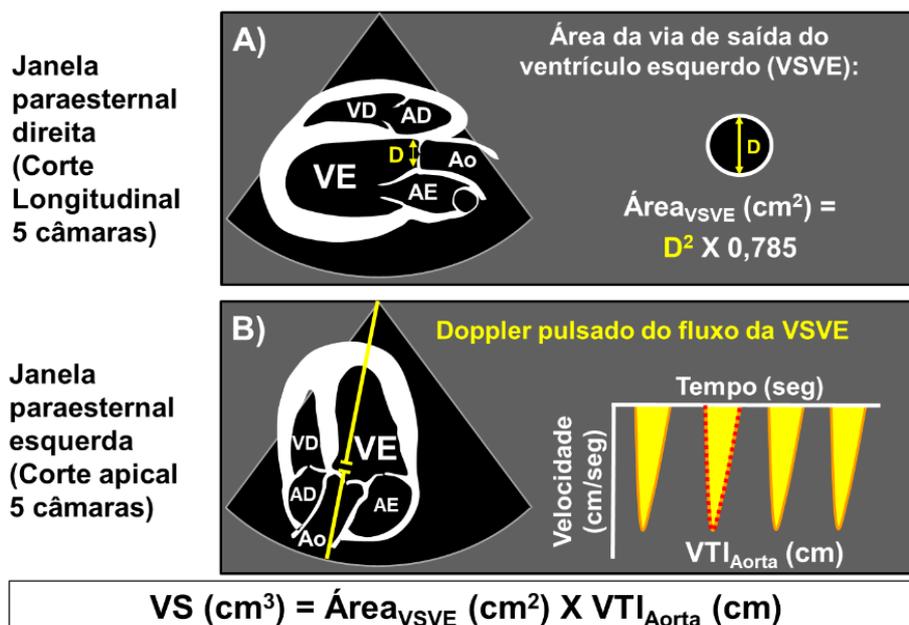


Figura 5: Mensuração do débito cardíaco (DC) pela ecocardiografia trans torácica em cão. A) O diâmetro (D) da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) é mensurado para o cálculo da área da VSVE ($\text{Área}_{\text{VSVE}}$). B) O volume de amostragem do Doppler pulsado é posicionado de forma mais paralela possível à VSVE, no mesmo ponto onde o diâmetro/ $\text{Área}_{\text{VSVE}}$ foi medido, para obtenção da integral de velocidade e tempo da VSVE (VTI_{VSVE}). O volume sistólico (VS) é calculado como: $\text{Área}_{\text{VSVE}} \times \text{VTI}_{\text{VSVE}}$ e o DC obtido multiplicando-se a frequência cardíaca (FC) pelo VS.

As considerações acima são relevantes quando o ultrassom é aplicado à beira leito na avaliação do paciente em choque. Mesmo que a avaliação ecocardiográfica seja realizada por um especialista, não é incomum a ocorrência de erros nas medidas da área da VSVE (Blanco et al. 2015; Blanco 2020). Um aspecto importante a se considerar é o fato de que a área da VSVE permanece constante durante o ciclo cardíaco e eventuais variações no VS são atribuídas exclusivamente a mudanças no fluxo aórtico ($\text{VTI}_{\text{aorta}}$). Portanto, as alterações do VS em resposta a expansão volêmica podem ser substituídas pelo $\text{VTI}_{\text{aorta}}$, (Blanco et al. 2015; Blanco 2020; Teixeira Neto-Valverde 2021). Além do uso do $\text{VTI}_{\text{aorta}}$ como índice postíço para monitoração do VS, ao se multiplicar o $\text{VTI}_{\text{aorta}}$ pela FC pode-se calcular a distância/minuto (“minute distance”, medida em cm/minuto), a qual corresponde a um índice estimativo do DC a beira leito (Blanco 2020)

Outro ponto importante na avaliação da fluido responsividade pela ecocardiografia é a janela de obtenção do fluxo aórtico. Na ecocardiografia trans torácica em cães, para a obtenção de um alinhamento excelente (próximo a 0 grau) entre o Doppler e o fluxo aórtico, a imagem da VSVE e aorta obtidos pela abordagem subcostal ou subxifóide pode ser preferível em relação a imagem apical de 5 câmaras obtido pela abordagem paraesternal caudal esquerda (Darke et al. 1993; Riesen et al. 2007; Teixeira-Neto & Valverde 2021). No entanto, cães com tórax profundo pode haver maior dificuldade na obtenção das imagens apropriadas devido a conformação anatômica. O mesmo ocorre com o uso da ecocardiografia trans esofágica e a janela trans gástrica (Mantovani et al. 2017). Na impossibilidade de se obter o VTI do fluxo aórtico, pode se utilizar o VTI do fluxo da artéria pulmonar (Bonagura et al. 1998).

A aplicação clínica da ecocardiografia como guia para a ressuscitação volêmica tem se mostrado viável na prática clínica, como ilustrado na **Figura 6**. Estudos em cães sugerem que o VTI_{aorta} não é útil apenas para determinar o status de fluido responsividade e guiar reposição volêmica, mas também pode ser útil para predizer se um animal responderá ou não a um bolus de fluido/prova de carga com aumento significativo do VS (Oricco et al. 2019). Em cães onde o status real de fluido responsividade foi definido com base em mudanças no VS induzida por bolus de fluido, valores de $VTI_{aorta} \leq 10,3$ cm foram capazes de predizer quais cães foram respondedores a expansão volêmica (animais onde o VS apresentou aumento $\geq 15\%$ em resposta a bolus de fluido) com especificidade de 100% e sensibilidade de 84.6% (Oricco et al. 2019)

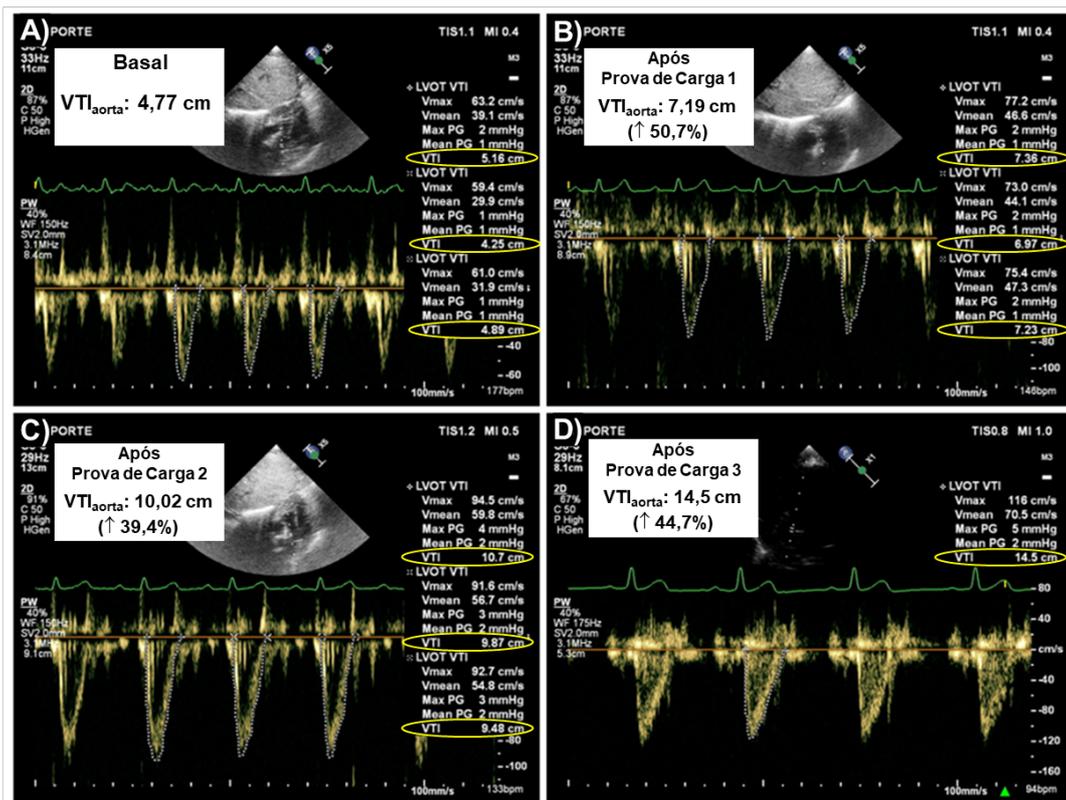


Figura 6: Cão anestesiado de 9,2 kg, apresentando hipotensão (PAM 50) e taquicardia (FC: 177 bat/min) após episódios de diarreia intensa devido a reação a contraste durante exame de tomografia computadorizada. **A)** O VTI_{aorta}, obtido pela janela subcostal no momento basal foi de 4,77 cm. **B a D)** Alterações no VTI_{aorta} observadas após provas de carga (Ringer lactato, 10 mL/kg durante 5 minutos). As provas de carga foram repetidas enquanto o animal foi caracterizado como respondedor a expansão volêmica (aumentos do VTI_{aorta} ≥ 15%) e interrompidas após a normalização da pressão arterial (PAS > 90mmHg e/ou PAM > 60 mmHg), resultando em um cumulativo de 30 mL/kg de ringer lactato. Paralelamente a expansão volêmica guiada por metas hemodinâmicas, houve redução progressiva da FC: de 177 bat/min (Basal) para 145 bat/min (após 1ª prova de carga), 133 bat/min (após 2ª prova de carga) e 94 bat/min (após 3ª prova de carga); e a PAM > 65mmHg após a última prova de carga. Fonte: Arquivo pessoal.

3. REFERÊNCIAS

1. Aagaard R, Lofgren B, Grofte T et al. (2017) Timing of focused cardiac ultrasound during advanced life support – A prospective clinical study. *Resuscitation* 124, 126-131.
2. Bednarczyk JM, Fridfinnson AJ, Kumar A et al. (2017) Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into a goal-directed therapy: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 45, 1538-1545.
3. Blanco P, Aguiar FM, Blaivas M (2015) Rapid ultrasound in shock (RUSH) velocity-time integral: a proposal to expand the RUSH protocol. *J Ultrasound Med* 34, 1691e1700.
4. Blanco P (2020) Rationale for using the velocity-time integral and the minute distance for assessing the stroke volume and cardiac output in point-of-care settings. *Ultrasound J.* 12, 21.
5. Bonagura JD, Miller MW, Darke PGG (1998) Doppler echocardiography I Pulsed-wave and continuous-wave examinations. *Advances In Cardiovascular Diagnostics and Therapy* 28, 6, 1325-1359.
6. Boysen SR, Gommeren K (2021) Assessment of Volume Status and Fluid Responsiveness in Small Animals. *Front. Vet Sci* 8, 1e23.
7. Bucci M, Rabozzi R, Guglielmini C, Franci P (2017) Respiratory variation in aortic blood peak velocity and caudal vena cava diameter can predict fluid responsiveness in anaesthetised and mechanically ventilated dogs. *Vet J* 227, 30e35.
8. Bussmann BM, Sharma S, McGregor D et al. (2019) Observational study in healthy volunteers to define interobserver reliability of ultrasound haemodynamic monitoring techniques performed by trainee doctors. *Eur J Emerg Med* 26, 217e223.
9. Cambournac M, Goy-Thollot I, Violé A et al. (2017) Sonographic assessment of volaemia: development and validation of a new method in dogs. *Journal of Small Animal Practice* DOI: 10.1111/jsap.12759.
10. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK et al. (2011) Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology* 115, 231e241.

11. Carsetti A, Cecconi M, Rhodes A (2015) Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 21, 388e394.
12. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A (2011) What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care* 17, 290-295.
13. Celeita-Rodríguez N, Teixeira-Neto FJ, Garofalo NA et al. (2019) Comparison of the diagnostic accuracy of dynamic and static preload indexes to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated, isoflurane anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 46, 276-288.
14. Corcoran T, Rhodes JEJ, Clarke S et al. (2012) Perioperative Fluid Management Strategies in Major Surgery: A Stratified Meta-Analysis. *Anesth Analg* 114, 640-651.
15. Darke PGG, Bonagura JD, Miller M (1993) Transducer orientation for doppler echocardiography in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 34, 2-8.
16. Davis H, Jensen T, Johnson A et al. (2013) 2013 AAHA/AAFP Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 49, 149-159.
17. De Hert SG (2011) Assessment of fluid responsiveness: insights in a "gray zone". *Anesthesiology* 115, 229-230.
18. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44, 837-845.
19. Donati PA, Guevara JM, Ardiles V et al. (2020) Caudal vena cava collapsibility index as a tool to predict fluid responsiveness in dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 1-10.
20. Douglas IS, Alapat PM, Corl KA et al. (2020) Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock: a randomized clinical trial. *Chest* 158, 1431-1445.
21. Elkayam U, Gardin JM, Berkley R et al. (1983) The use of Doppler flow velocity measurement to assess the hemodynamic response to vasodilators in patients with heart failure. *Circulation* 67, 377-383.
22. Fantoni DT, Ida KK, Gimenes AM et al. (2017) Pulse pressure variation as a guide for volume expansion in dogs undergoing orthopedic surgery. *Vet Anaesth Analg* 44, 710-718.
23. Fantoni DT, Shih AC (2017) Perioperative fluid therapy. *Vet Clin Small Anim* 47 423-434.

24. Feissel M, Michard F, Mangin I et al. (2001) Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 119, 867-873.
25. Fellahi JL, Futier E, Vaisse C (2021) Perioperative hemodynamic optimization: from guidelines to implementation—an experts' opinion paper. *Annals of Intensive Care* 11:58 1-10.
26. Ganz W, Donoso R, Marcus HS et al. (1971) A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 27(4), 392-396.
27. Garofalo NA, Teixeira-Neto FJ, Rodrigues JC et al. (2016) Comparison of transpulmonary thermodilution and calibrated pulse contour analysis with pulmonary artery thermodilution cardiac output measurements in anesthetized dogs. *J Vet Intern Med* 30, 941-950.
28. Geerts BF, Aarts LP, Jansen JR (2011) Methods in pharmacology: measurement of cardiac output. *Br J Clin Pharmacol* 71(3), 316-330.
29. Gelman S, Bigatello L (2018) The physiologic basis for goal-directed hemodynamic and fluid therapy: the pivotal role of the venous circulation. *Can J Anesth* 65.
30. Gonçalves LA, Otsuki DA, Pereira AA et al. (2020) Comparison of pulse pressure variation versus echocardiography-derived stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 47, 28-37.
31. Guerin L, Monnet X, Teboul JL (2013) Monitoring volume and fluid responsiveness: From static to dynamic indicators. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 27, 177-185.
32. Hanley JA, McNeil BJ (1983) A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148, 839-843.
33. Hodgson LE, Venn R, Forni LG et al. (2016) Measuring the cardiac output in acute emergency admissions: use of the non-invasive ultrasonic cardiac output monitor (USCOM) with determination of the learning curve and inter-rater reliability. *Journal of the Intensive Care Society* 17 (2) 122-128.

34. Holte K, Kehlet H. (2006) Fluid Therapy and Surgical Outcomes in Elective Surgery: A Need for Reassessment in Fast-Track Surgery. *J Am Coll Surg* 202, 6, 971-989.
35. Huygh J, Peeters Y, Bernards J et al. (2016) Hemodynamic monitoring in the critically ill: an overview of current cardiac output monitoring methods. *F1000 Research* 5: 2855.
36. Ihlen H, Myhre E, Pamlie J et al. (1985) Changes in left ventricular stroke volume measured by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 54, 378-383.
37. Kaptein MJ, Kaptein EM (2021) Inferior Vena Cava Collapsibility Index: Clinical Validation and Application for Assessment of Relative Intravascular Volume. *Adv Chronic Kidney Dis.* 28(3) 218-226.
38. Kosta S, Dauby PC (2021) Frank-Starling mechanism, fluid responsiveness, and length-dependent activation: Unravelling the multiscale behaviors with an in silico analysis. *PLoS Comput Biol* 17(10): e1009469.
39. Kutter AP, Bettschart-Wolfensberger R, Romagnoli N, Bektas RN (2016) Evaluation of agreement and trending ability between transpulmonary thermodilution and calibrated pulse contour and pulse power cardiac output monitoring methods against pulmonary artery thermodilution in anesthetized dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 26, 531-540.
40. Kwak J, Yoon H, Kim J et al. (2017) Ultrasonographic measurement of caudal vena cava to aorta ratios for determination of volume depletion in normal beagle dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 1-9.
41. Lee L, DeCara JM (2020) Point-of-care ultrasound. *Current Cardiology Reports* 22, 149.
42. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO et al. (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *The New England Journal of Medicine* (364) 26, 2483-95.
43. Mallat J, Meddour M, Durville E et al. (2015) Decrease in pulse pressure and stroke volume variations after mini-fluid challenge accurately predicts fluid responsiveness. *Br J Anaesth* 115, 449-456.
44. Mantovani MM, Fantoni DT, Gimenes AM et al. (2017) Clinical monitoring of cardiac output assessed by transoesophageal echocardiography in anaesthetised dogs: a comparison with the thermodilution technique. *BMC Veterinary Research* 13, 325.

45. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A (2009) Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 37, 2642-2647.
46. Marik PE, Lemson J (2014) Fluid responsiveness: an evolution of our understanding. *Br J Anaesth.* 112 (4), 617-620.
47. Memon AR, Ansari MI, Shaikh SA et al (2021) Fluid resuscitation in cardiogenic shock: an assessment of responsiveness and outcome. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 33 (3) 471-474.
48. Meneghini C, Rabozzi R, Franci P (2015) Correlation of the ratio of caudal vena cava diameter and aorta diameter with systolic pressure variation in anesthetized dogs. *American Journal Veterinary Research* 77 (2), 137-143.
49. Messina A, Longhini F, Coppo C et al. (2017) Use of the fluid challenge in critically ill adult patients: A systematic review. *Anesth Analg* 125, 1532-1543.
50. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J et al. (2022) Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. *The New England Journal Medicine* 386 (26) 2459-70.
51. Miller A, Mandeville J (2016) Predicting and measuring fluid responsiveness with echocardiography. *Echo Res Pract* 3, G1eG12.
52. Monnet X, Marik PE, Teboul JL (2016) Prediction of fluid responsiveness: an update. *Annals of intensive Care* 6:111.
53. Monnet X, Persichini R, Ktari M et al. (2011) Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care* 15, R204.
54. Monnet X, Teboul JL (2020) Prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Ann Transl Med* 8(12):790.
55. Monnet X, Shi R, Teboul JL (2022) Prediction of fluid responsiveness. What's new? *Annals of intensive Care* 12(46) 1-16.
56. Montealegre F, Lyons BM (2021) Fluid therapy in dogs and cats with sepsis. *Front Vet Sci* 8:622127.
57. Moore CL, Copel JA (2011) Point-of-care ultrasonography. *The New England Journal of Medicine* 364, 749-57.
58. Muir WW, Ueyama Y, Pedraza-Toscano A et al. (2014) Arterial blood pressure as a predictor of the response to fluid administration in euvolemic

- nonhypotensive or hypotensive isoflurane- anesthetized dogs. *J Am Vet Med Assoc* 245, 1021e1027.
59. Muller L, Toumi M, Bousquet PJ et al. (2011) An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology* 115, 541e547.
60. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T et al. (2018) Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. *The New England Journal of Medicine* 378 (24) 2263-74.
61. Oliveira GCV, Teixeira-Neto FJ, Dalmagro TL et al. (2021) Use of aortic flow indexes derived from transthoracic echocardiography to evaluate response to a fluid challenge in anesthetized dogs. *Vet Anesth Analg* 48, 187-197.
62. Oricco S, Rabozzi R, Meneghini C, Franci P (2019) Usefulness of focused cardiac ultrasonography for predicting fluid responsiveness in conscious, spontaneously breathing dogs. *Am J Vet Res* 80, 369e377.
63. Orso D, Paoli I, Piani T et al. (2020) Accuracy of Ultrasonographic Measurements of Inferior Vena Cava to Determine Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. 35 (4), 354-363.
64. Petzoldt M, Trepte CJ, Ridder J et al. (2017) Reliability of transcardiopulmonary thermodilution cardiac output measurement in experimental aortic valve insufficiency. *PLoS One* 2017 (12), e0186481.
65. Rabozzi R, Oricco S, Meneghini C (2020) Evaluation of the caudal vena cava diameter to abdominal aortic diameter ratio and the caudal vena cava respiratory collapsibility for predicting fluid responsiveness in a heterogeneous population of hospitalized conscious dogs. *J Vet Med Sci* 82 (3) 337-344.
66. Rahman NHNA, Hamad R, Kareem MM et al. (2016) Ultrasonographic assessment of inferior vena cava/abdominal aorta diameter index: a new approach of assessing hypovolemic shock class 1. *International Journal of Emergency Medicine* 9,8.
67. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT (2010) Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 112, 1023e1040.

68. Reuter DA, Huang C, Edrich T et al. (2010) Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits and perspectives. *Anesth Analg* 110, 799-811.
69. Riessen SC, Doherr MG, Lombard CW (2007) Comparison of doppler-derived aortic velocities obtained from various transducer sites in healthy dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound* 48(6), 570-573.
70. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine* 345 (19) 1368-77.
71. Roger C, Zieleskiewicz L, Demattei C et al. (2019) Time course of fluid responsiveness in sepsis: the fluid challenge revisiting (FCREV) study. *Crit Care* 23 (1), 179.
72. Sakka SG, Reuter DA, Perel A (2012) The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput* 26, 347-353.
73. Sasaki K, Yamamoto S, Mutoh T (2020) Noninvasive assessment of fluid responsiveness for emergency abdominal surgery in dogs with pulmonary hypertension: Insights into high-risk companion animal anesthesia. *Plos One* 15 (10) e0241234.
74. Schober P, Boer C, Schwarte LA (2018) Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg* 126, 1763e1768.
75. Schol PBB, Terink IM, Lancé MD et al. (2016) Liberal or restrictive fluid management during elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia* 35, 26-39.
76. Spiegel R (2016) Stressed vs. Unstressed volume and its relevance to critical care practitioners. *Clin Exp Emerg Med* 3, 52-54.
77. 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* 8, 1e24.
78. Whitson MR, Mayo PH (2016) Ultrasonography in the emergency department. *Critical Care* 20, 227.
79. Woog RH, Mc William DB (1983) A comparison of methods of cardiac output measurement. *Anaesth intensive care* 11(2), 141-146.

80. Wu Y, Zhou S, Zhou Z, Liu B (2014) A 10-second fluid challenge guided by transthoracic echocardiography can predict fluid responsiveness. *Crit Care* 18, R108.

CAPÍTULO 2

RESUMO

OLIVEIRA, GCV. **Uso de índices de fluxo aórtico derivados da ecocardiografia trans-torácica para avaliar a resposta a uma prova de carga em cães anestesiados.** Botucatu, 2022. 31p. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista – “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

Objetivo: Avaliar a habilidade de medidas de fluxo aórtico obtidas pela ecocardiografia trans-torácica em discriminar a resposta a uma prova de carga (PC) em cães normovolêmicos anestesiados.

Delineamento experimental: Estudo experimental, prospectivo.

Animais: Quarenta e oito cães anestesiados com isoflurano (14,2 a 35,0 kg) submetidos à cirurgia eletiva.

Métodos: A fluido responsividade foi avaliada antes da cirurgia através de provas de carga (PC) (Ringer lactato, 10 mL/kg durante 5 minutos). Aumentos percentuais no volume sistólico medido pela termodiluição transpulmonar (ΔVS_{TDTP}) $> 15\%$, em relação aos valores registrados antes da PC, definiram os respondedores a expansão volêmica. Metade dos animais ($n = 24$) animais foram designados para o grupo de não respondedores ($\Delta VS_{TDTP} \leq 15\%$). Nestes animais, quando ΔVS_{TDTP} foi $> 15\%$ após a primeira PC, PC adicionais foram administradas até o ΔVS_{TDTP} fosse $\leq 15\%$. O status final de fluido responsividade foi baseado na resposta a última PC. Os aumentos percentuais induzidos pela última PC nos índices de fluxo aórtico [integral de velocidade e tempo (ΔVTI_{PC}) e velocidade máxima de aceleração (ΔV_{maxPC})] e na pressão arterial média (ΔPAM_{PC}) foram comparados com ΔVS_{TDTP} .

Resultados: Vinte e quatro animais foram respondedores após uma única PC. Para os não respondedores, o ΔVS_{TDTP} foi $\leq 15\%$ após uma, duas e três PCs em 8/24, 15/24 e 1/24 animais, respectivamente. A PC que definiu os status de responsividade aumentou ΔVS_{TDTP} em 29 (18-53)% nos respondedores e em 8 (-3 a 15)% nos não respondedores [média (valor mínimo e máximo)]. A área sob a curva de “receiver operating characteristics” (AUROC) do ΔVTI_{PC} (0,901) foi maior que a AUROC do ΔV_{maxPC} (0,774, $p = 0,041$) e do ΔPAM_{PC} (0,519, $p < 0,0001$). O ΔPAM_{PC} não discriminou o status de responsividade ($p = 0,826$). Os valores ótimos de corte para discriminar respondedores, com as respectivas zonas de incerteza diagnóstica (“gray zones”) foram $>14,7$ (10,8-17,6)% para ΔVTI_{PC} e $>8,6$ (-0,3 a 14,7)% para ΔV_{maxPC} . A percentagem de animais dentro da zona de incerteza diagnóstica foi de 17% para o ΔVTI_{PC} e 50% para o ΔV_{maxPC} .

Conclusões: As alterações no VTI do fluxo aórtico induzidas pela PC podem discriminar o status de fluido responsividade com razoável acurácia em cães e podem desempenhar um papel importante na fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas nesta espécie.

Palavras-chave: fluido responsividade; fluidoterapia guiada por metas; integral de velocidade em função do tempo.

ABSTRACT

OLIVEIRA, GCV. **Use of aortic flow indexes derived from transthoracic echocardiography to evaluate response to a fluid challenge in anesthetized dogs.** Botucatu, 2022. 31p. Thesis (PhD) – Universidade Estadual Paulista – “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

Objective: To evaluate the ability of transthoracic echocardiographic aortic flow measurements to discriminate response to a fluid challenge (FC) in healthy anesthetized dogs.

Study design: Prospective experimental study.

Animals: A total of 48 isoflurane-anesthetized dogs (14.2 to 35.0 kg) undergoing elective surgery.

Methods: Fluid responsiveness was evaluated before surgery by fluid challenge (FC) (lactated Ringer’s 10 mL/kg over 5 minutes). Percentage increases in transpulmonary thermodilution stroke volume (ΔSV_{TPTD}) $>15\%$ from values recorded before the FC defined responders to volume expansion. A group of 24 animals were assigned as nonresponders ($\Delta SV_{TPTD} \leq 15\%$). In this group of animals, when ΔSV_{TPTD} was $>15\%$ after the first FC, additional FCs were administered until ΔSV_{TPTD} was $\leq 15\%$. Final fluid responsiveness status was based on the response to the last FC. Percentage increases induced by the FC in aortic flow indexes [velocity time integral (ΔVTI_{FC}), maximum aortic flow acceleration ($\Delta Vmax_{FC}$)] and in mean arterial pressure (ΔMAP_{FC}) were compared with ΔSV_{TPTD} .

Results: After one FC, 24 animals were responders. For nonresponders, ΔSV_{TPTD} was $\leq 15\%$ after one, two and three FCs in 8/24, 15/24 and 1/24 animals, respectively. The FC that defined responsiveness increased ΔSV_{TPTD} by 29 (18-53)% in responders and by 8 (-3 to 15)% in nonresponders [mean (range)]. The area under the receiver operating characteristics curve (AUROC) of ΔVTI_{FC} (0.901) was larger than the AUROCs of $\Delta Vmax_{FC}$ (0.774, $p = 0.041$) and ΔMAP_{FC} (0.519, $p < 0.0001$). ΔMAP_{FC} did not discriminate responsiveness ($p = 0.826$). Best cut-off thresholds for discriminating responders, with respective zones of diagnostic uncertainty (gray zones) were >14.7 (10.8-17.6)% for ΔVTI_{FC} and >8.6 (-0.3 to 14.7)% for $\Delta Vmax_{FC}$. Percentage of animals within the gray zone were 17% for ΔVTI_{FC} and 50% for $\Delta Vmax_{FC}$.

Conclusions: Changes in aortic flow VTI induced by a FC can determine responsiveness with reasonable accuracy in dogs and could play an important role in goal-directed fluid therapy in this species.

Keywords: fluid responsiveness, goal-directed fluid therapy, velocity time integral.

1.INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A expansão rápida do volume intravascular visa corrigir a hipovolemia e otimizar a oferta de oxigênio tecidual por meio do aumento da pré carga/DC. No entanto, a expansão volêmica pode ser benéfica apenas em indivíduos cujo coração está operando no ramo ascendente da curva de Frank Starling, onde aumentos na pré carga induzida pela administração de fluidos levarão a aumentos substanciais no VS e DC. A abordagem de prova de carga foi originalmente proposta no campo da medicina para avaliar a capacidade de um indivíduo de aumentar o VS ou DC em resposta à expansão volêmica (Cecconi et al. 2011; Carsetti et al. 2015). A prova de carga consiste em um volume relativamente pequeno de fluido administrado por via intravenosa em um curto espaço de tempo para observar se um paciente possui uma reserva de pré-carga cardíaca (Cecconi et al. 2011; Carsetti et al. 2015). Um respondedor à expansão volêmica é identificado se VS ou DC apresentar um incremento de mais de 10 a 15% após a prova de carga. Embora os índices dinâmicos de pré carga, como a variação da pressão de pulso, discriminem respondedores de não respondedores *a priori* à expansão volêmica, a determinação do estado de responsividade a fluidos pela abordagem com prova de carga é baseada na aferição de alterações percentuais nas variáveis hemodinâmicas registradas antes e após a cada prova de carga (Cecconi et al. 2011; Carsetti et al. 2015). Em pacientes críticos que respondem à expansão volêmica inicial com aumentos do VS e/ou DC acima 15%, a otimização do VS pode ser alcançada repetindo-se as prova de cargas, desde que estes pacientes continuem a se apresentar com respondedores a expansão volêmica (Cecconi et al. 2011; Carsetti et al. 2015).

A avaliação da resposta a provas de carga utilizando técnicas de medida do VS e/ou DC validadas para aplicação clínica, como termodiluição pulmonar e termodiluição transpulmonar (Garofalo et al. 2016; Petzoldt et al. 2017), são limitadas na prática clínica veterinária. A aplicação clínica dessas técnicas é restrita devido ao alto grau de invasão ao paciente e alto custo financeiro dos cateteres dedicados descartáveis. Como alternativa, a avaliação das alterações no fluxo aórtico induzidas pela expansão volêmica pode ser obtida de forma não invasiva pela ecocardiografia trans-torácica, sem a necessidade de consumíveis

de alto custo (Muller et al. 2011; Wu et al. 2014; Blanco et al. 2015; Miller & Mandeville 2016). O integral de velocidade em função do tempo do fluxo aórtico gerado por cada batimento cardíaco (VTI_{aorta}) foi proposta como um substituto do VS em protocolos de ultrassonografia para pacientes em choque (protocolo RUSH; Blanco et al. 2015). Com base na suposição de que as alterações no VTI_{aorta} estão intimamente relacionadas às alterações no VS, as alterações percentuais VTI_{aorta} induzidas pela prova de carga (ΔVTI_{PC}) têm sido utilizadas para avaliar a resposta a expansão volêmica em humanos (Muller et al. 2011; Wu et al. al. 2014; Miller & Mandeville 2016) e cães (Bucci et al. 2017; Oricco et al. 2019). No entanto, não foi determinado se as alterações no VTI_{aorta} podem reproduzir com fidelidade as alterações no VS medidas por um método de referência, como a termodiluição transpulmonar, e discriminar com acurácia e precisão os respondedores dos não respondedores à expansão volêmica. Medidas acuradas do fluxo aórtico dependem do alinhamento adequado do Doppler pulsado com a VSVE e, diferentemente da termodiluição pulmonar ou transpulmonar, as técnicas derivadas da ecocardiografia para avaliar o fluxo aórtico são dependentes do operador.

O presente estudo objetivou investigar a habilidade do ΔVTI_{PC} em discriminar respondedores de não respondedores a expansão do volume intravascular. A hipótese formulada foi que o ΔVTI_{PC} apresenta boa habilidade de discriminar a resposta a uma prova de carga com fluido em animais; empregando-se um método de referência validado (termodiluição transpulmonar) para aferição do VS e DC para determinar o status “verdadeiro” de fluido responsividade.

2.MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Animais

Após aprovação do Comitê de Ética para o Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual Paulista, (protocolo CEUA 0247/2018), o informe consentido foi assinado pelos tutores dos animais. E um delineamento experimental prospectivo, foram incluídos no estudo de 48 cães, sem raça definida, submetidos a ovariectomia ou orquiectomia eletivas. Os critérios de seleção incluíram: idade \geq 1ano, peso corporal \geq 14 kg, hemograma completo e bioquímica sérica dentro da normalidade e ausência de anormalidades ecocardiográficas.

2.2 Instrumentação e variáveis monitoradas

Os animais permaneceram em jejum por 12 horas com livre acesso à água até o momento da anestesia. Os cães receberam pré-medicação com morfina (0,5 mg/kg; Dimorf; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil) e atropina (0,02 mg/kg; Pasmox; Isofarma Ltda, CE, Brasil), ambos pela via intramuscular, antes da cauterização cefálica com cateter de calibre 20G (Insite; Becton Dickinson, MG, Brasil). Vinte minutos após a pré-medicação, a anestesia foi induzida com propofol pela via intravenosa ($5,7 \pm 1,2$ mg/kg; Propovan; Cristália Ltda). Após a intubação endotraqueal, cada cão foi posicionado em decúbito lateral direito e a anestesia foi mantida com isoflurano (Isoforine; Cristália Ltda) diluído em oxigênio sob ventilação controlada a volume (volume corrente de 12 mL/kg, relação inspiração/expiração 1:2). A frequência respiratória foi ajustada para manter a pressão parcial expirada de dióxido de carbono entre 35 e 45 mmHg (4,7 e 6,0 kPa) (Dräger Primus; Drägerwerk AG & Co., Alemanha). Um plano moderado de anestesia (definido pela ausência esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica, reflexos palpebrais ausentes e tônus mandibular diminuído) foi mantido ajustando-se a concentração expirada de isoflurano ($F_{E\text{Iso}}$), que foi monitorada por um analisador de gases anestésicos (Dräger Primus; Drägerwerk AG & Co.) durante todo o período de observação. A temperatura esofágica foi mantida acima de 36,5°C por um colchão térmico elétrico e um dispositivo de ar quente forçado (Bair Hugger; Arizant Healthcare, MN, EUA), se necessário.

O débito cardíaco obtido pela termodiluição transpulmonar (DC_{TDTP}) foi aferido utilizando-se um cateter de termodiluição, com 7 cm de comprimento e diâmetro externo 3 French (PiCCO® Catheter PV2013L07N; Pulsion Medical Systems, Alemanha), inserido de forma asséptica na artéria femoral através da técnica de Seldinger. As curvas de termodiluição foram geradas através de bolus de 5 mL de solução fisiológica resfriada ($\leq 5^{\circ}C$) injetados em um cateter venoso central de calibre 18G (Venseld single lumen; Rehlinger-Siersburg, Alemanha), o qual foi previamente inserido na veia jugular até que sua extremidade distal estivesse posicionada junto a entrada do tórax (segunda costela) (Garofalo et al. 2016). O DC_{TDTP} foi calculado pela média de três curvas de termodiluição sequenciais (monitor PiCCO®/DX-2020; Philips Dixtal Biomédica Ltda, SP, Brasil). Duas curvas adicionais foram obtidas caso as medições diferissem em mais de 15%, e os três valores sequenciais de DC_{TDTP} mais próximos entre si foram selecionados. No momento da realização de cada medida de DC_{TDTP} , a frequência cardíaca (FC) exibida através do eletrocardiograma na derivação II foi registrada para cálculo do VS pela técnica transpulmonar (VS_{TDTP}), de acordo com a formula $VS_{TDTP} = DC_{TDTP} / FC$, utilizando uma planilha gerada no computador (Excel 2013; Microsoft Corporation, WA, EUA).

A pressão venosa central (PVC) e a pressão arterial média (PAM) foram monitoradas a partir dos cateteres venoso central e da artéria femoral conectados a transdutores de pressão preenchidos com fluido (TruWave PX 260; Edwards Lifesciences, CA, EUA), previamente zerados e posicionados ao nível do coração (manúbrio esternal dos cães em decúbito lateral). O índice cardíaco (IC) e o índice de volume sistólico (IVS) medidos através da termodiluição transpulmonar (IC_{TDTP} e IVS_{TDTP} , respectivamente) foram calculados pela indexação de DC_{TDTP} e VS_{TDTP} para a área de superfície corporal [$ASC = (\text{peso em gramas})^{2/3} \times 10,1 \times 10^{-4}$]. O índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) foi calculado como $IVRS = (PAM - PVC) / IC_{TDTP} \times 79,9$.

Com os cães posicionados em decúbito lateral direito, uma sonda setorial de 1 a 5 MHz ou 4 a 8 MHz foi colocada na janela sub costal (caudal ao processo xifoide com o feixe ultrassonográfico direcionado para a cabeça do animal para obter uma imagem bidimensional (2D) da VSVE e raiz da aorta (Sonosite M-Turbo; Fujifilm do Brasil Ltda, SP, Brasil) (Darke et al. 1993). Após a otimização da imagem 2D dessas estruturas, foi realizada a avaliação com o Doppler

pulsado do fluxo aórtico, colocando-se o volume de amostra do Doppler logo abaixo do ponto de abertura máxima dos folhetos da valva aórtica, buscando-se obter o menor ângulo possível entre o Doppler e o fluxo aórtico. A integral de velocidade e tempo e a aceleração máxima do fluxo aórtico (VTI_{aorta} e $V_{maxaorta}$, respectivamente) foram calculados a partir de três batimentos cardíacos sequenciais. Se a inspeção visual do fluxo aórtico ao longo de 5 segundos mostrasse uma variação evidente do VS, os três maiores fluxos aórticos sequenciais eram selecionados para a realização das mensurações.

2.3 Grupos de respondedores e não respondedores à expansão volêmica

Após a instrumentação, antes da cirurgia, foi administrada uma prova de carga com 10 mL/kg de Ringer lactato (Halexstar Indústria Farmacêutica S/A, GO, Brasil), durante 5 minutos, para determinar o status de fluido-responsividade. Aumentos percentuais no VS_{TDTP} em resposta a prova de carga (ΔVS_{TDTP}) foram calculados para classificar os animais como respondedores ($\Delta VS_{TDTP} > 15\%$) ou não respondedores ($\Delta VS_{TDTP} \leq 15\%$) a expansão volêmica.

Em estudo anteriormente publicado em cães normovolêmicos anestesiados, todos os animais ($n = 39$) foram respondedores a uma única prova de carga com 20 mL/kg de Ringer lactato em 15 minutos; havendo a necessidade de uma segunda prova de carga para que os animais alcançassem o status de não respondedor (Celeita-Rodríguez et al. 2019). Portanto, com base na hipótese de que animais normovolêmicos saudáveis geralmente são responsivos a expansão volêmica, o protocolo de provas de carga do presente estudo teve como objetivo obter número igual de respondedores e não respondedores, usando provas de carga repetidas até que 50% da população ($n = 24$) apresentasse o status de não respondedor. Portanto, caso um animal designado para o grupo de não respondedores fosse respondedor após a primeira prova de carga ($\Delta VS_{TDTP} > 15\%$), provas de carga adicionais (10 mL/Kg de Ringer lactato durante 5 minutos) foram administradas até que o ΔVS_{TDTP} fosse $\leq 15\%$. Se um animal fosse caracterizado como não respondedor após a primeira prova de carga, a expansão volêmica era descontinuada. O status final de fluido-responsividade foi baseado na resposta a última prova de carga. Em animais que receberam mais de uma prova de carga para atingir o status de não

respondedor, o VS_{TDTP} registrado após a prova de carga anterior foi considerado um novo basal para determinar o ΔVS_{TDTP} .

Inicialmente, de acordo com o desenho experimental, os animais foram designados para o grupo de respondedores e não respondedores de forma alternada. Caso um animal designado para constituir o grupo de respondedores apresentasse o status de não respondedor logo após a primeira prova de carga, este animal foi incorporado ao grupo de não respondedores. Neste caso, o próximo animal foi designado como respondedor e a sequência foi ordenada de forma a atingir números iguais de animais com respostas positivas e negativas à expansão volêmica.

2.4 Linha do tempo e coleta de dados

A F_{EISO} , variáveis cardiopulmonares, hematócrito e proteína plasmática total (PPT) registradas imediatamente antes e após a prova de carga que definiu o status fluido-responsividade foram registrados para posterior análise. As alterações percentuais no VTI_{aorta} , $Vmax_{aorta}$ e PAM induzidas pela prova de carga (ΔVTI_{PC} , $\Delta Vmax_{PC}$ e ΔPAM_{PC} , respectivamente) foram calculadas nos mesmos momentos.

Após a última coleta de dados, foi realizada cirurgia de ovário-histerectomia/orquiectomia e os animais foram recuperados da anestesia após a retirada de todos os cateteres. Eventos anormais observados durante o período pós-operatório (por exemplo, sinais de edema periférico) foram registrados e comparados entre os grupos de respondedores e não respondedores.

2.5 Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado após a conclusão de 30 animais do estudo usando o programa MedCalc Versão 18.2.1 (Medcalc Software BVBA, Bélgica). Assumindo-se um poder estatístico de 80% e um nível alfa de 0,05, um tamanho mínimo de amostra de 44 cães foi estimado para mostrar uma diferença significativa entre a área sob a curva de “receiver operating characteristics” (AUROC) do ΔVTI_{PC} e a AUROC do ΔPAM_{PC} . Os resultados de um total de 48 animais foram estudados.

A análise dos dados foi realizada através do programa GraphPad Prism Versão 6.02 (GraphPad, CA, EUA) e MedCalc Versão 18.2.1 (Medcalc Software BVBA). As variáveis foram analisadas quanto a normalidade da distribuição dos resultados pelo teste de Shapiro Wilk. As variáveis com distribuição simétrica e assimétrica são apresentadas como média \pm desvio padrão e mediana (valores mínimo e máximo), respectivamente.

Para comparação do peso corporal entre respondedores e não respondedores foi utilizando o teste Mann-Whitney U (distribuição assimétrica). A F_{El} registrada antes e após a prova de carga final, tempo decorrido da intubação orotraqueal até a administração da prova de carga, duração total da anestesia (tempo decorrido desde a intubação orotraqueal até a interrupção do fornecimento de isoflurano) e tempo de extubação (tempo decorrido desde a descontinuação do isoflurano até o retorno do reflexo da deglutição) foram comparados entre respondedores e não respondedores empregando-se o teste t de Student não pareado (distribuição simétrica).

Cada série em triplicata de medições de DC_{TDTP} e VS_{TDTP} foi empregada para calcular a mudança mínima significativa (LSC – “least significant change”), ou seja, a mudança mínima de uma variável que pode ser considerada como significativa (Monnet et al. 2011). A concordância intra observador das medidas de VTI_{aorta} e $Vmax_{aorta}$ foi avaliada a partir de medidas basais duplicadas em oito cães (média dos três maiores fluxos aórticos sequenciais em cada medida individual). Um coeficiente de correlação intraclassa (ICC) considerando um modelo de duas vias para medidas únicas foi utilizado para avaliar se a confiabilidade intra observador foi aceitável ($ICC > 0,7$).

Os parâmetros hemodinâmicos (VTI_{aorta} , $Vmax_{aorta}$, FC, IC_{TDTP} e IRVS), hematócrito e proteína plasmática total (PPT) registrados antes e depois das provas de que definiram o status de fluido-responsividade (resultados com distribuição simétrica) foram avaliados por uma análise de variância de duas vias para medidas repetidas ao longo do tempo. Comparações “*post hoc*” de Bonferroni foram realizadas caso houvesse um efeito significativo do tempo (antes *versus* depois da prova de carga) ou efeito de significativo grupo (respondedores *versus* não respondedores a prova de carga) ($p < 0,05$). A PAM e a PVC (distribuição assimétrica) foram analisadas pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas (antes *versus* depois da prova de carga) e pelo teste de

Mann-Whitney U para amostras não pareadas (respondedores *versus* não respondedores).

A correlação entre ΔVT_{IPC} e ΔV_{maxPC} com aumentos percentuais no IVS induzido pela prova de carga que caracterizou o status de fluido responsividade (ΔIVS_{TDTP}) foi avaliada pela análise de regressão linear. O nível de concordância entre ΔVT_{IPC} e ΔIVS_{TDTP} e entre ΔV_{maxPC} e ΔIVS_{TDTP} foi avaliado através do método de Bland-Altman. A capacidade de ΔVT_{IPC} , ΔV_{maxPC} e ΔPAM_{PC} para discriminar o status de fluido responsividade foi avaliada pela análise da curva “receiver operating characteristics” (ROC) (DeLong et al. 1988). O maior valor do índice de Youden [sensibilidade + (especificidade - 1)] foi escolhido como o melhor ponto de corte para discriminar os respondedores dos não respondedores a prova de carga. A comparação entre as áreas sob a curva ROC foi realizada de acordo com Hanley & McNeil (1983).

O intervalo de valores de corte associados a incerteza diagnóstica foi obtido conforme descrito anteriormente (Mallat et al. 2015). O intervalo de valores de corte que correspondeu a sensibilidade e especificidade < 90% (zona de baixa acurácia diagnóstica) foi comparado com os intervalos de confiança de 95% (ICs) dos valores de corte do índice de Youden, calculados a partir de população “bootstrap” de 1000 amostras; o maior desses dois intervalos foi considerado como a zona incerteza diagnóstica ou “gray zone” (Mallat et al. 2015). Indivíduos com alta probabilidade de serem respondedores e não respondedores à prova de carga estão localizados acima e abaixo da zona incerteza diagnóstica dos índices ecocardiográficos de fluxo aórtico, respectivamente. A porcentagem de indivíduos da população original do estudo apresentando ΔVT_{IPC} e ΔV_{maxPC} englobados pela zona incerteza diagnóstica foi calculada como estimativa da acurácia diagnóstica.

3.RESULTADOS

3.1 Grupos de respondedores e não respondedores a expansão volêmica

O protocolo expansão volêmica resultou em números iguais de respondedores e não respondedores, conforme descrito na **Figura 7**. Um total de 16 cães fêmeas / 8 machos e 14 fêmeas / 10 machos foram avaliados nos grupos de respondedores e não respondedores, respectivamente. O peso

corporal [mediana (mínimo - máximo): 20,3 (14,2-35) kg] não diferiu entre os grupos ($p = 0,42$). A F_{E} registrada antes e depois da prova de carga não diferiu entre respondedores ($1,59 \pm 0,24\%$) e não respondedores ($1,60 \pm 0,23\%$) ($p = 0,86$). O tempo decorrido desde a intubação orotraqueal até a administração da primeira prova de carga não diferiu entre respondedores (70 ± 13 minutos) e não respondedores (73 ± 17 minutos) ($p = 0,67$). A duração total da anestesia foi maior nos não respondedores (154 ± 22 minutos) do que nos respondedores (139 ± 19 minutos) ($p = 0,018$). O tempo de extubação não diferiu entre respondedores (10 ± 5 minutos) e não respondedores (12 ± 7 minutos) ($p = 0,32$). Todos os animais se recuperaram sem complicações da anestesia e sem sinais de edema periférico (quemose, edema de lábios/língua) durante as primeiras 2 horas após a anestesia. Um animal (grupo de não respondedores) apresentou hemorragia no local de inserção do cateter da artéria femoral, o que ocasionou um hematoma clinicamente relevante na região inguinal que se resolveu espontaneamente.

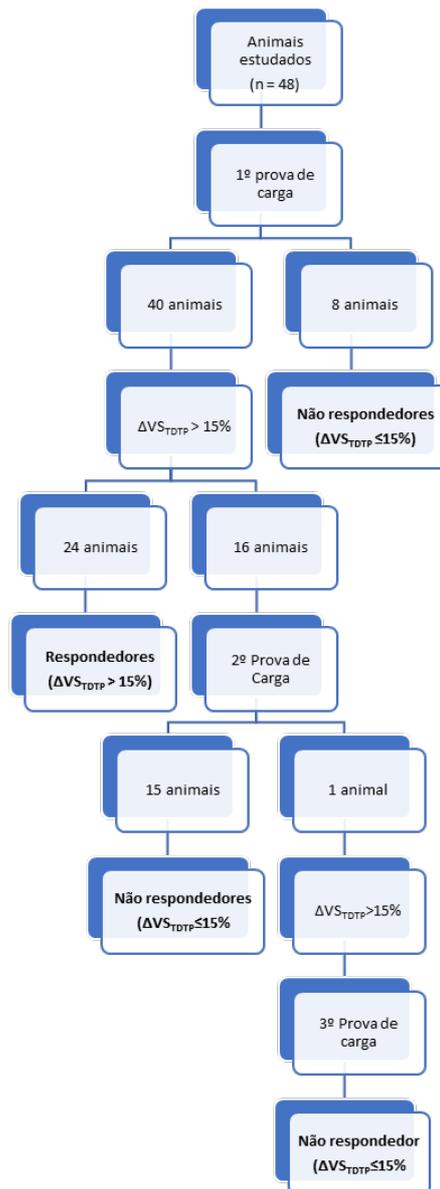


Figura 7: Protocolo de expansão volêmica para atingir igual número de respondedores e não respondedores à prova de carga. Dos 48 animais estudados, 40 foram respondedores e oito não respondedores à primeira prova de carga. Dos 40 animais respondedores, 24 foram selecionados para o grupo dos respondedores; enquanto os outros 16 animais foram selecionados para receberem provas de carga adicionais, até a obtenção do status de não respondedor. No total de 24 animais do grupo de não respondedores 8, 15 e 1 integraram este grupo após uma, duas e três provas de carga, respectivamente.

3.2 Precisão do método de referência e confiabilidade intra-observador da ecocardiografia

O LSC [mediana (valor mínimo - máximo)] de medições em triplicata do VS_{TDTP} [4,0 (3,0-6,5) %] foi adequado para detectar respondedores a prova de carga ($\Delta VS_{TDTP} > 15\%$). O ICC (IC 95%) para medições únicas de VTI_{aorta} e

$V_{max_{aorta}}$ [0,95 (0,77-0,99) e 0,94 (0,73-0,99), respectivamente] foi superior ao critério mínimo de aceitabilidade (0,7).

3.3 Efeitos da expansão volêmica nas variáveis hemodinâmicas, hematócrito e PPT

O VTI_{aorta} , $V_{max_{aorta}}$ e IVS_{TDTP} registrados antes da prova de carga foram significativamente menores no grupo de respondedores do que no grupo de não respondedores à expansão volêmica ($p < 0,0001$, $p = 0,014$ e $p = 0,002$, respectivamente; **Tabela 1 e Figura 8**). A prova de carga aumentou tanto os índices ecocardiográficos de fluxo aórtico quanto IVS_{TDTP} em respondedores a expansão volêmica ($p < 0,0001$). Os não respondedores também apresentaram aumentos significativos, porém de magnitude reduzida, no IVS_{TDTP} ($p < 0,0001$), VTI_{aorta} ($p = 0,037$) e $V_{max_{aorta}}$ ($p = 0,024$) após a prova de carga.

A FC aumentou após a prova de carga nos não respondedores ($p = 0,0019$; **Tabela 1**). A prova de carga aumentou o IC_{TPTD} e a PVC e diminuiu o IRVS em ambos os grupos ($p < 0,0001$); enquanto a PAM não se modificou significativamente após a expansão do volume (respondedores, $p = 0,79$; não respondedores, $p = 0,84$).

Antes da prova de carga, o IC_{TDTP} e PVC foram menores ($p = 0,0047$ e $p < 0,0001$, respectivamente) e o IRVS foi maior ($p = 0,001$) nos respondedores em relação aos não respondedores. Apenas a PVC permaneceu menor nos respondedores em relação aos não respondedores após a prova de carga ($p = 0,0002$). A PAM não diferiu entre respondedores e não respondedores antes e após a prova de carga ($p = 0,61$).

O hematócrito e PPT diminuíram após a prova de carga em ambos os grupos ($p = <0,0001-0,0003$). A PPT foi maior ($p = 0,018$) nos respondedores em relação aos não respondedores antes da prova de carga.

Tabela 1 Efeitos de prova de carga com ringer lactato (10ml/kg em 5 minutos) nas variáveis hemodinâmicas, hematócrito e proteína plasmática total em cães anestesiados que foram respondedores ($n = 24$) e não respondedores ($n = 24$) a expansão volêmica.

Variável	Grupo	Prova de Carga	
		Antes	Depois
FC (batimentos/minuto)	Respondedores	98 ± 15	100 ± 15
	Não respondedores	98 ± 17	104 ± 16*
IC _{TDTP} (L/minuto/m ²)	Respondedores	2,95 ± 0,61 [†]	3,87 ± 0,73*
	Não respondedores	3,51 ± 0,55	4,01 ± 0,54*
PAM (mmHg)	Respondedores	69 (57–106)	68 (56–104)
	Não respondedores	71 (54–112)	73 (54–101)
PVC (mmHg)	Respondedores	2 (0–4) [†]	4 (1–7)* [†]
	Não respondedores	4 (1–9)	5 (3–9)*
IRVS (dinas/segundo/cm ⁻⁵ /m ²)	Respondedores	2016 ± 500 [†]	1496 ± 399*
	Não respondedores	1609 ± 353	1371 ± 307*
Hematócrito (%)	Respondedores	34 ± 6	29 ± 5*
	Não respondedores	32 ± 6	29 ± 5*
PPT (g/dl)	Respondedores	5,6 ± 0,8 [†]	4,7 ± 0,7*
	Não respondedores	5,0 ± 0,9	4,4 ± 0,8*

IC_{TDTP}, índice cardíaco mensurado através da termodiluição transpulmonar; PVC, pressão venosa central; FC, frequência cardíaca; PAM, pressão arterial média; IRVS, índice de resistência vascular sistêmica; PPT, proteína plasmática total.

*Diferença significativa em relação ao momento anterior a prova de carga ($p < 0,05$).

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

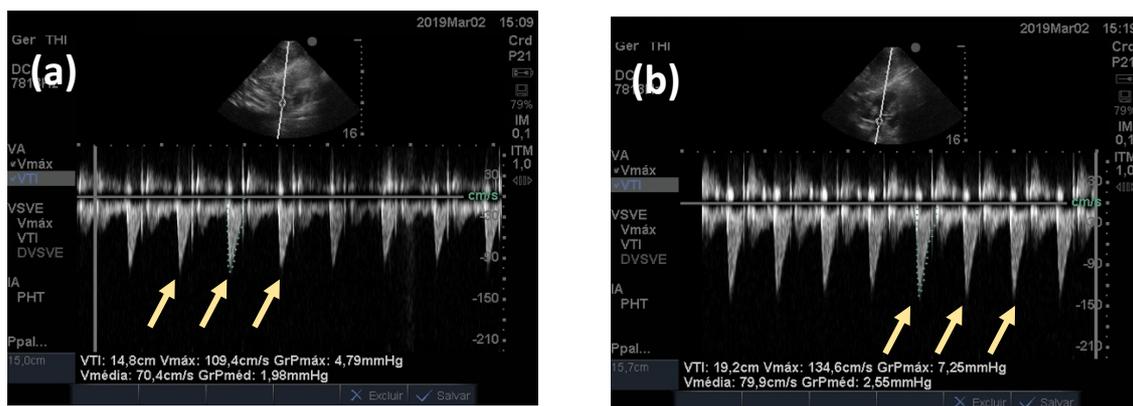


Figura 8: Aceleração do fluxo aórtico em função do tempo (período de 5 segundos) obtida a partir a ecocardiografia trans torácica (janela subcostal) observada antes (a) e após (b) a prova de carga que definiu o status de fluido responsividade (10 mL/kg de ringer lactato durante 5 minutos). As setas mostram os três fluxos aórticos utilizados para a mensuração da integral de velocidade e tempo (VTI_{aorta}) e aceleração máxima do fluxo aórtico (Vmax_{aorta}). (a) O VTI_{aorta} e Vmax_{aorta} (média de três mensurações) foram 15,33cm e 109,4cm/segundo, respectivamente, antes da prova de carga. (b) A prova de carga aumentou o VTI_{aorta} (Δ VTI_{PC}) em 23% (18,86 cm) e o Vmax_{aorta} (Δ Vmax_{PC}) em 22,7% (134,2 cm/segundo). Paralelamente, a prova de carga aumentou o índice do volume sistólico mensurado pela termodiluição transpulmonar (Δ IVS_{TDTP}) em 42% (de 28,5 para 40,5 mL/bat/m²) neste animal.

3.4 Correlação entre a ecocardiografia e o método de referência

Houve uma correlação linear positiva entre ΔVTI_{PC} e ΔIVS_{TPTD} (inclinação = 0,72, $p < 0,0001$), e entre $\Delta Vmax_{PC}$ e ΔIVS_{TDTP} (inclinação da reta de regressão = 0,36, $p = 0,006$; **Figura 9 a e b**). Os valores do coeficiente de correlação (r) mostraram que ΔVTI_{PC} apresentou uma correlação mais forte com ΔIVS_{TDTP} ($r = 0,54$) do que o $\Delta Vmax_{PC}$ ($r = 0,39$).

3.5 Concordância entre a ecocardiografia e o método de referência

A análise de Bland-Altman mostrou que a média das diferenças (“mean bias”) entre o ΔVTI_{PC} e ΔIVS_{TDTP} foi ligeiramente mais próxima de zero do que a diferença média (“mean bias”) entre o $\Delta Vmax_{PC}$ e ΔIVS_{TDTP} (**Figura 9 c e d**). Os limites de concordância com IVS_{TDTP} foram ligeiramente maiores para ΔVTI_{PC} do que para $\Delta Vmax_{PC}$.

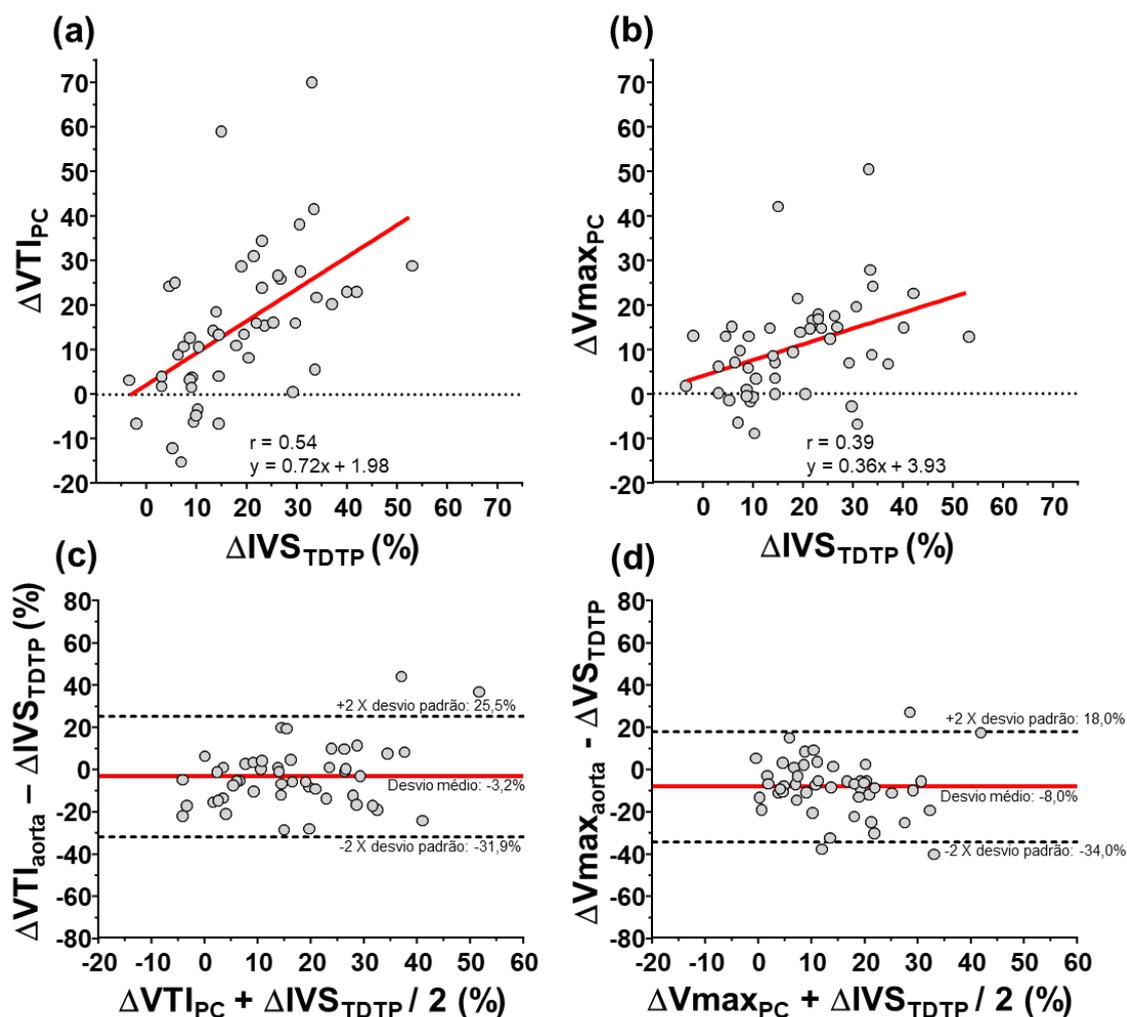


Figura 9 (a) e (b) Análise de regressão para avaliação da correlação entre as variações percentuais nos índices de fluxo aórtico induzidos pela prova de carga (ΔVTI_{PC} e $\Delta Vmax_{PC}$) com a variação percentual no índice de volume sistólico mensurado pela termodiluição transpulmonar (ΔIVS_{TDTP}). (c) e (d) Diagrama de Bland-Altman avaliando a concordância do ΔVTI_{PC} e $\Delta Vmax_{PC}$ com o método de referência (ΔIVS_{TDTP}) utilizado para determinar o status de fluido-responsividade. Resultados obtidos de 48 cães anestesiados com isoflurano.

3.6 Acurácia da ecocardiografia para discriminar respondedores de não respondedores a expansão volêmica

As áreas sob a curva ROC do ΔVTI_{PC} e $\Delta Vmax_{PC}$ foram maiores que a área sob a curva ROC do ΔPAM_{PC} ($p < 0,0001$ e $p = 0,016$, respectivamente; **Tabela 2 e Figura 10**). A comparação entre os índices ecocardiográficos de fluxo aórtico mostrou que a área sob a curva ROC do ΔVTI_{PC} foi maior que a área sob a curva ROC do $\Delta Vmax_{PC}$ ($p = 0,041$). As áreas sob a curva ROC do ΔVTI_{PC} e $\Delta Vmax_{PC}$ foram significativamente maiores que 0,5, e a área sob a curva ROC do ΔPAM_{PC} não diferiu de 0,5 (sem valor discriminatório).

O melhor ponto de corte do ΔVTI_{PC} para discriminar respondedores à expansão volêmica foi mais próximo valor de corte do método de referência ($\Delta IVS_{TDTP} > 15\%$) do que o melhor ponto de corte do $\Delta Vmax_{PC}$ (**Tabela 2 e Figura 11**). A zona de incerteza diagnóstica do ΔVTI_{PC} foi mais estreita e englobou menos indivíduos da população do que a zona de incerteza diagnóstica do $\Delta Vmax_{PC}$ e $\Delta VPAM_{PC}$ (**Tabela 2 e Figura 11**).

Tabela 2 Área sob a curva “receiver operating characteristics”, melhor ponto de corte para discriminar respondedores e não respondedores à expansão volêmica com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade e zona de incerteza diagnóstica (“gray zone”).

Variável	AUROC (95% IC)*	Valor de <i>p</i> versus AUROC = 0,5	Melhor ponto de corte	Sensibilidade (95% IC)	Especificidade (95% IC)	“Gray zone”	Animais na “gray zone”
ΔVTI_{PC}	0,901 ^a (0,812–0,990)	<0,0001	>14,7%	88% (68–97)	88% (82–100)	10,8 a 17,6%	17%
$\Delta Vmax_{PC}$	0,774 ^b (0,634–0,915)	0,0001	>8,6%	79% (78–93)	71% (49–87)	–0,3 a 14,7%	50%
ΔPAM_{PC}	0,519 ^c (0,349–0,689)	0,826	>3,5%	42% (22–63)	79% (58–93)	–4,3 a 16,5%	69%

AUROC, área sob a curva “receiver operating characteristics”; ΔVTI_{PC} , variação percentual da integral de velocidade e tempo do fluxo aórtico induzida pela prova de carga; $\Delta Vmax_{PC}$, variação percentual da velocidade máxima do fluxo aórtico induzida pela prova de carga; ΔPAM_{PC} variação percentual na pressão arterial média induzida pela prova de carga; IC, intervalo de confiança.

*Valores de AUROC seguidos por letras sobrescritas distintas diferem significativamente entre si ($a > b > c$, $p < 0,05$).

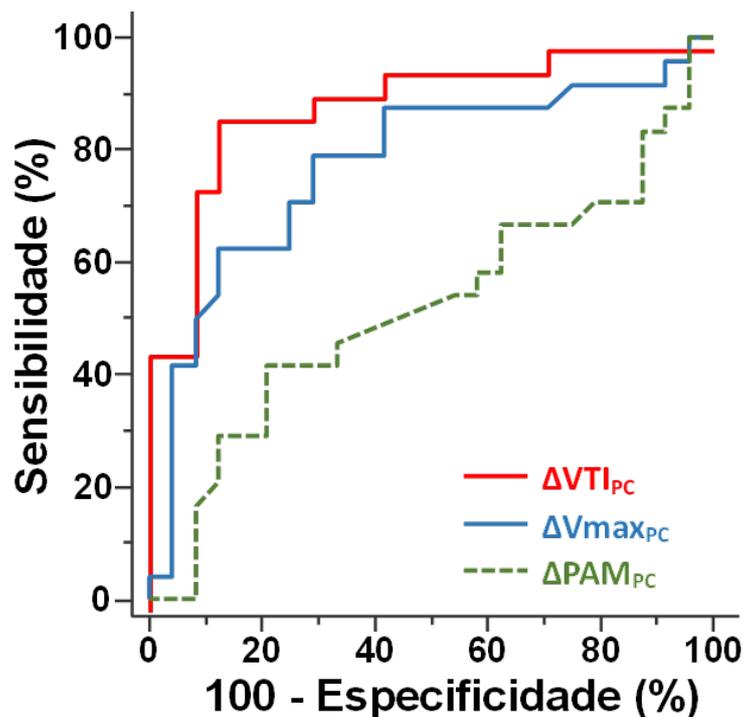


Figura 10: Curvas de “receiver operating characteristics” avaliando a habilidade da variação percentual da integral de velocidade e tempo (ΔVTI_{PC}) e da aceleração máxima do fluxo aórtico ($\Delta Vmax_{PC}$) induzida por uma prova de carga em discriminar respondedores de não respondedores a expansão volêmica. A variação percentual na pressão arterial média (ΔPAM_{PC}) induzida pela prova de carga foi incluída para comparação.

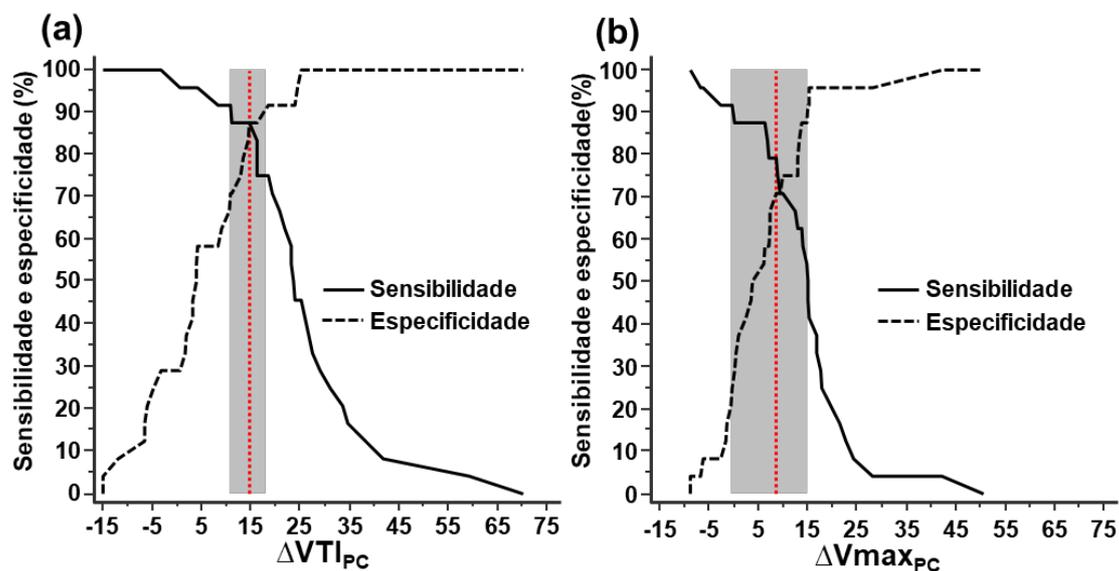


Figura 11: Representação gráfica simultânea das curvas de sensibilidade e especificidade da variação percentual da integral de velocidade e tempo (ΔVTI_{aorta}) (a) e da variação percentual da aceleração máxima do fluxo aórtico ($\Delta Vmax_{aorta}$) (b) induzida por prova de carga. A linha vermelha tracejada representa o melhor ponto de corte para diferenciar respondedores de não respondedores à expansão volêmica. A zona de incerteza diagnóstica é demonstrada em cinza.

4.DISSCUSSÃO

Este estudo mostrou que as alterações do VTI_{aorta} induzidas por uma prova de carga em cães podem discriminar os respondedores dos não respondedores à expansão volêmica. Como o método não é invasivo e pode fornecer avaliação confiável do status de fluido-responsividade quando realizada por um indivíduo treinado, o VTI_{aorta} é uma medida a beira leito promissora para guiar a ressuscitação volêmica em cães. Embora as mudanças no fluxo aórtico induzidas pela prova de carga tenham apresentado acurácia razoável para avaliar a capacidade de resposta a expansão volêmica, a interferência do operador é um fator importante que deve ser considerado antes que esta técnica possa ser efetivamente implementada. A aplicação clínica da avaliação do fluxo aórtico pela ecocardiografia trans torácica pode ser limitada em animais anestesiados submetidos a cirurgias ou outros procedimentos, pois o acesso adequado às janelas ecocardiográficas pode não ser possível.

A capacidade do ΔVTI_{PC} de discriminar respondedores de não respondedores a expansão volêmica foi boa com base na análise da área sob a curva ROC (limite inferior dos intervalos de confiança 5% > 0,75); enquanto a capacidade do $\Delta Vmax_{PC}$ pode ser considerada ruim porque seu o limite inferior dos intervalos de confiança da AUROC foi < 0,75 (Ray et al. 2010). Aumentos no VS correlacionam-se não apenas com aumentos em $Vmax_{aorta}$, mas também com aumentos no tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (Elkayam et al. 1983). Portanto, espera-se que o ΔVTI_{PC} reflita melhor as alterações do VS do que o $\Delta Vmax_{PC}$ porque o traçado da integral de velocidade em função do tempo incorpora essas duas variáveis hemodinâmicas ($Vmax$ e tempo de ejeção), além do formato da curva de velocidade do fluxo (Elkayam et. al. 1983; Ihlen et al. 1985). Corroborando com o conceito de que o VTI_{aorta} reflete melhor as mudanças no VS do que a $Vmax$, os aumentos no IVS_{TDTP} induzidos pela expansão volêmica foram seguidos mais de perto pelo VTI_{aorta} do que pelo $Vmax_{aorta}$, como demonstrado pela melhor correlação entre o ΔVTI_{PC} e o ΔIVS_{TDTP} ($r = 0,54$) do que a correlação entre o $\Delta Vmax_{PC}$ e o ΔIVS_{TDTP} ($r = 0,39$).

No presente estudo, o melhor ponto de corte do ΔVTI_{PC} para identificar respondedores a expansão volêmica (>14,7%) foi quase idêntico ao limite de corte do método de referência ($\Delta VS_{TDTP} > 15\%$), sugerindo que ambas as

variáveis podem ser usadas para avaliar a fluido responsividade. No entanto, se os valores do ΔVTI_{PC} estiverem dentro da faixa de valores associados a alta probabilidade de resultados falsos positivos e/ou falsos negativos (zona de incerteza diagnóstica), não é possível uma decisão clínica confiável e outros fatores devem ser considerados na decisão sobre a necessidade ou não de volumes adicionais de fluido (Cannesson et al. 2011; De Hert 2011). Caso os valores de ΔVTI_{PC} se situarem acima dos limites da “gray zone” (>17,6%), espera-se que os animais respondam a expansão volêmica com uma baixa proporção de falsos positivos (elevada especificidade) (Cannesson et al. 2011; De Hert 2011). Caso contrário, se ΔVTI_{PC} se situar abaixo da zona cinzenta (<10,8%), os animais podem ser identificados como não respondedores com uma baixa taxa de falsos negativos (elevada sensibilidade) e provas de carga adicionais não devem ser administradas para aumentar o VS e o DC.

A correlação entre ΔVTI_{PC} e ΔIVS_{TDTP} foi moderada ($r = 0,54$) (Schober et al. 2018). A correlação aquém do ideal e parte do viés entre ΔVTI_{PC} e ΔIVS_{TDTP} , responsável pela zona cinzenta da ΔVTI_{PC} , pode ser atribuída a um alinhamento inadequado do volume de amostra do Doppler com a VSVE, o que pode subestimar as medidas de fluxo aórtico. Outra fonte de viés nas medidas de fluxo aórtico são as mudanças cíclicas no VS, VTI_{aorta} e $Vmax_{aorta}$ causadas pela interação coração/pulmão durante a ventilação mecânica (Feissel et al. 2001; Miller & Mandeville 2016; Gonçalves et al. 2020). No presente estudo, as medidas do fluxo aórtico não foram realizadas em uma fase pré definida da ventilação mecânica para reduzir o viés entre VTI_{aorta} e $Vmax_{aorta}$ com o método de referência (IVS_{TDTP}), pois não foi possível exibir o traçado do fluxo aórtico concomitantemente com a pressão das vias aéreas ou as ondas da capnografia na tela do equipamento de ultrassom. No entanto, o viés causado pela ventilação controlada por volume no VS foi minimizado pela seleção das três maiores medidas sequenciais de fluxo aórtico obtidas em 5 segundos.

Os valores de LSC (“least significant change”) das medidas de termodiluição transpulmonar em triplicata demonstraram que a precisão do método foi suficiente para detectar aumentos no VS e DC tão pequenos quanto 4%, o que foi adequado para identificar corretamente os respondedores a expansão volêmica neste estudo (indivíduos onde VS_{TDTP} ou IVS_{TDTP} aumentaram >15%). No entanto, a injeção de bolus de NaCl 0,9% gelado para

gerar curvas de termodiluição pode representar uma importante carga de volume adicional, limitando o número de medidas de DC_{TDTP} em animais menores. Por fim, a implementação da técnica de termodiluição transpulmonar na prática clínica pode ser limitada porque o cateterismo da artéria femoral para monitoramento do DC_{TDTP} não é isento de riscos e pode causar sangramento/hematoma importante no local da inserção do cateter (Kutter et al. 2016). No presente estudo, um cão desenvolveu um hematoma clinicamente relevante na região inguinal no pós-operatório.

Os dados sobre o status da responsividade a fluidos devem ser interpretados com cuidado porque a proporção de respondedores (50%) e não respondedores (50%) analisados no presente estudo não foi baseada na resposta à expansão volêmica inicial, (83% dos animais respondedores e 17% não respondedores após a primeira prova de carga), como tem sido relatado na área médica (Marik et al. 2009). No entanto, esses resultados confirmam que a condição de pré carga dependência é frequentemente encontrada em animais saudáveis (Celeita-Rodriguez et al. 2019); portanto, provas de carga adicionais foram administradas para se maximizar o VS e obter a mesma proporção de respondedores e não respondedores. A condição de pré carga dependência é menos frequentemente observada em pacientes críticos humanos, onde estudos de meta-análise demonstraram que apenas 56% dos pacientes podem responder favoravelmente a uma única prova de carga (Marik et al. 2009).

Apesar da natureza experimental, as respostas à expansão volêmica observadas no presente estudo podem fornecer novas perspectivas sobre a fluidoterapia guiada por metas hemodinâmicas em cães. Na expansão volêmica guiada pela fluido responsividade, as provas de carga são repetidas enquanto o indivíduo responde a expansão volêmica (ou seja, enquanto o VS e/ou DC aumentam acima de um determinado limiar) (Cecconi et al. 2011; Carsetti et al. 2015). O volume de Ringer lactato no presente estudo (10 mL/kg) foi menor que o volume de cristaloides empregados anteriormente como prova de carga em cães (15-20 mL/kg) (Muir et al. 2014; Fantoni et al. 2017; Celeita-Rodríguez et al. 2019; Gonçalves et al. 2020). No presente estudo, a maximização do VS pela administração provas de carga de 10 mL/kg de Ringer lactato, até que os animais atingissem o status de não responsivos expansão volêmica, resultou em um volume cumulativo de cristalóide menor (10-30 mL/kg) do que o volume

cumulativo administrado para atingir o mesmo status de fluido responsividade (40 mL/kg) empregando-se uma prova de carga maior (20 mL/kg de Ringer lactato) (Celeita-Rodríguez et al. 2019). Não foram observados sinais de edema periférico no pós operatório do presente estudo; contrastando com a ocorrência de quemose e edema de língua em cães que receberam duas provas de carga consecutivas de 20 mL/kg de Ringer lactato (Celeita-Rodríguez et al. 2019). Esses resultados sugerem que provas de carga com volumes menores são desejáveis para evitar sobrecarga de fluido.

O presente estudo avaliou cães normovolêmicos, e a resposta hemodinâmica à administração de fluido em animais saudáveis difere de animais doentes com sinais de perfusão inadequada. Outra limitação do estudo foi o fato de que um indivíduo realizou as avaliações ecocardiográficas e não foi avaliada a influência da variabilidade inter observador nas medidas de VTI_{aorta} e $V_{maxAorta}$. Um clínico menos experiente pode influenciar a confiabilidade das medidas do fluxo aórtico; no entanto, entre vários métodos não invasivos usados para orientar o manejo da fluidoterapia em humanos, o VS derivado da ecocardiografia transtorácica mostrou a maior confiabilidade entre avaliadores médicos em treinamento (Bussmann et al. 2019). No presente estudo, a experiência do operador provavelmente não impactou negativamente os resultados porque a curva ROC e a análise da “gray zone” demonstraram habilidade/acurácia adequada do ΔVTI_{PC} para discriminar respondedores de não respondedores à expansão volêmica. Finalmente, a aplicação clínica da ecocardiografia trans torácica em animais anestesiados é limitada, pois o procedimento cirúrgico e o posicionamento do animal podem restringir o acesso às janelas ecocardiográficas necessárias para a obtenção do fluxo aórtico (subcostal ou paraesternal caudal esquerda - cinco câmaras).

5.CONCLUSÕES

A avaliação do VTI_{aorta} pela ecocardiografia trans torácica antes e após a prova de carga e o cálculo das alterações percentuais induzidas pela expansão volêmica (ΔVTI_{PC}) é uma alternativa viável às tecnologias invasivas para avaliar a fluido responsividade em cães. Em cães anestesiados normovolêmicos, o ΔVTI_{PC} acima e abaixo dos limites da zona cinzenta ($>17,6\%$ e $<10,8\%$) pode identificar de forma confiável respondedores e não respondedores a expansão volêmica, respectivamente. Se as alterações percentuais do fluxo aórtico estiverem dentro da zona de incerteza diagnóstica, outros fatores devem ser considerados para orientar a administração de fluidos adicionais. Estudos futuros podem explorar a influência da curva de aprendizado e da experiência do operador na habilidade/acurácia dos índices de fluxo aórtico para avaliar a resposta à expansão volêmica.

As referências e outros elementos foram apresentados conforme as orientações do “Journal Veterinary Anaesthesia and Analgesia (www.vaajournal.org)”.

CAPÍTULO 3

1. Apêndice

Lista de abreviações:

$\Delta\mathbf{IVS}_{\text{TDTP}}$ – Variação do índice de volume sistólico a partir da termodiluição trans pulmonar

$\Delta\mathbf{PAM}_{\text{PC}}$ – Variação da pressão arterial média induzida pela prova de carga

$\Delta\mathbf{Vmax}_{\text{aorta}}$ – Variação da velocidade máxima (aceleração) do fluxo aórtico

$\Delta\mathbf{Vmax}_{\text{PC}}$ – Variação da velocidade máxima do fluxo aórtico induzido pela prova de carga

$\Delta\mathbf{VS}_{\text{TDTP}}$ – Variação do volume sistólico pela termodiluição trans pulmonar

$\Delta\mathbf{VTI}_{\text{aorta}}$ – Variação do integral de velocidade em função do tempo do fluxo aórtico

$\Delta\mathbf{VTI}_{\text{PC}}$ – Variação do integral de velocidade em função do tempo induzido pela prova de carga

$\Delta\mathbf{T}_{\text{sangue}}$ – Diferença de temperatura do sangue

$\int \Delta\mathbf{T}_{\text{sangue}} \mathbf{X dt}$ - Área sob a curva de termodiluição

AUROC – Área sob a curva ROC (receiver operating characteristics)

C(a-v)O₂ – Diferença entre conteúdo arterial e venoso de oxigênio

CEUA – Comitê de ética para o uso de animais

DC – Débito cardíaco

DC_{TDTP} – Débito cardíaco através da termodiluição trans pulmonar

EVLW – Água extravascular pulmonar (extravascular lung water)

FC – Frequência cardíaca

F_EIso – Concentração expirada de isoflurano

IC – Índice cardíaco

ICC – Coeficiente de correlação intra classe

IC_{TDTP} – Índice cardíaco a partir da termodiluição trans pulmonar

IRVS – Índice de resistência vascular sistêmica

IVS – Índice de volume sistólico

IVS_{TDTP} – Índice de volume sistólico a partir da termodiluição trans pulmonar

LSC – Mudança mínima significativa (least significant change)
PAD – Pressão no átrio direito
PAM – Pressão arterial média
PAS – Pressão arterial sistólica
PC – Prova de carga
PME – Pressão média de enchimento das veias
PPT – Proteína plasmática total
PVC – Pressão venosa central
RFV – Resistência ao fluxo venoso
ROC – Receiver operating characteristics
RV – Retorno venoso
T_{injetado} - Temperatura do injetado na veia cava/átrio direito
T_{sangue} - Temperatura do sangue na artéria pulmonar
UTI – Unidade de terapia intensiva
V_{injetado} - Volume injetado na veia cava/átrio direito
V_{max}_{aorta} – Velocidade máxima (aceleração) do fluxo aórtico
VO₂ – Consumo de oxigênio
VS – Volume sistólico
VS_{TDTP} – Volume sistólico através da termodiluição trans pulmonar
VSVE – Via de saída do ventrículo esquerdo
VTI – Integral de velocidade em função do tempo
VTI_{aorta} – Integral de velocidade em função do tempo do fluxo aórtico

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001".