

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 21/08/2020.



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

NATHALIA CELEITA RODRÍGUEZ

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

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

Orientador: Prof. Associado Dr. Francisco José Teixeira Neto

Coorientador: Med. Vet. Dra. Natache Arouca Garofalo

**Botucatu
2020**

Nathalia Celeita Rodríguez

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

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

Orientador: Prof. Associado Dr. Francisco José Teixeira Neto

Coorientador: Med. Vet. Dra. Natache Arouca Garofalo

Botucatu
2020

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

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Rodriguez, Nathalia Celeita.

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

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

Orientador: Francisco José Teixeira Neto

Coorientador: Natache Arouca Garofalo

Capes: 50501011

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

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

NATHALIA CELEITA RODRÍGUEZ

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

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

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

Comissão examinadora:

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

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

Prof^a. Assistente. Dra.: Maria Lucia Gomes Lourenço
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

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

Prof^a. Associado Ms: Carolina Riccó Pereira
“The Ohio State University”

Botucatu, 21 de fevereiro de 2020

DEDICATORIA

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

Agradecimentos especiais

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

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

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

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

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

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

Agradecimentos

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

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

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

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

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

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

EPÍGRAFE

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

Marcelo Gleiser

RESUMO

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Figura 11: Representação gráfica simultânea das curvas de sensibilidade e especificidade (TG-ROC) e zona de incerteza diagnóstica. As linhas na verticais azuis representam os valores de pontos de corte com 90% de sensibilidade e especificidade. As linhas azuis sólidas representam os pontos de corte obtidos com intervalos de confiança de 95%, calculados a partir da população “*bootstrap*”. O intervalo maior foi escolhido como a “*gray zone*”.....45

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

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

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

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

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

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

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

LISTA DE TABELAS

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

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

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

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

SUMÁRIO

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

1.INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

7.CONCLUSÃO

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

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Myatra SN, Prabu N, Divatia JV, et al. (2017) The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a “Tidal Volume Challenge” Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Crit Care Med.* 45:415-421.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

As referências foram apresentadas conforme as orientações do “Journal Veterinary Anaesthesia and analgesia (www.vaajournal.org)”.