



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

NATACHE AROUCA GAROFALO

**CONCORDÂNCIA ENTRE O DÉBITO CARDÍACO ESTIMADO
ATRAVÉS DAS TÉCNICAS DE TERMODILUIÇÃO
TRANSPULMONAR E DE ANÁLISE DE CONTORNO DE PULSO
E A TÉCNICA DE TERMODILUIÇÃO DE ARTÉRIA
PULMONAR EM CÃES ANESTESIADOS COM ISOFLURANO**

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. Dr. Francisco José Teixeira Neto

**Botucatu
2016**

NATACHE AROUCA GAROFALO

**CONCORDÂNCIA ENTRE O DÉBITO CARDÍACO ESTIMADO ATRAVÉS DAS
TÉCNICAS DE TERMODILUIÇÃO TRANSPULMONAR E DE ANÁLISE DE
CONTORNO DE PULSO E A TÉCNICA DE TERMODILUIÇÃO DE ARTÉRIA
PULMONAR EM CÃES ANESTESIADOS COM ISOFLURANO**

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. Adj. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu

2016

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

Garofalo, Natache Arouca.

Concordância entre o débito cardíaco estimado através das técnicas de termodiluição transpulmonar e de análise de contorno de pulso e a técnica de termodiluição de artéria pulmonar em cães anestesiados com isoflurano / Natache Arouca Garofalo. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Francisco José Teixeira Neto
Capes: 40102130

1. Débito cardíaco. 2. Termodiluição. 3. Monitoramento de paciente. 4. Monitorização hemodinâmica. 5. Pulso - Medição.

Palavras-chave: Análise de contorno de pulso ; Débito cardíaco; Monitoramento; Termodiluição.

NATACHE AROUCA GAROFALO

**CONCORDÂNCIA ENTRE O DÉBITO CARDÍACO ESTIMADO ATRAVÉS DAS
TÉCNICAS DE TERMODILUIÇÃO TRANSPULMONAR E DE ANÁLISE DE
CONTORNO DE PULSO E A TÉCNICA DE TERMODILUIÇÃO DE ARTÉRIA
PULMONAR EM CÃES ANESTESIADOS COM ISOFLURANO**

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. Adj. Francisco José Teixeira Neto

Comissão examinadora:

Prof. Adj. Francisco José Teixeira Neto

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

Prof. Adj. Paulo do Nascimento Júnior
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu

Prof. Ass. Dr. Leandro Gobbo Braz
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu

Prof. Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson
Universidade de São Paulo

Dr. Kaleizu Rosa

Botucatu, ____ de _____ de ____.

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Ema e Ismael, e aos meus irmãos,
Ivan e Katucha...*

Aos animais...

AGRADECIMENTOS

À minha família... Mãe, pai, Ivan e Katucha. Obrigado pela presença e por todo o apoio em todos os momentos da minha vida. Obrigado por ser o meu alicerce...

Ao meu amor, Danilo... Obrigado pelo incentivo, pelo companheirismo e por ser a minha calma... Obrigado por estar sempre ao meu lado...

Ao meu Orientador Francisco José Teixeira Neto, Chico. Obrigado por todos os ensinamentos e amizade, desde a minha graduação, fazendo com que o meu interesse pela Anestesiologia estivesse sempre em crescimento. Obrigado por me orientar e por sempre respeitar as minhas opiniões, incentivando meu pensamento científico...

Às amigas, Jéssica, Sofia e Diana. Obrigado pela amizade e pela ajuda em toda a parte experimental deste estudo, sem vocês a realização deste projeto não seria possível...

Aos professores Stelio e Antonio. Obrigado pela compreensão, pelos ensinamentos e pela amizade...

Ao professor José Eduardo Corrente, do Departamento de Bioestatística. Obrigado pela assessoria estatística...

Aos Professores e ao Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina. Obrigado pela oportunidade de realizar este doutorado e por todo o suporte durante a sua execução...

Aos cães Mokka, Cookie, Caramelo, Nero, Havana, Ben, Little e Petit. Obrigado por sempre me receberem com os rabinhos abanando e por iluminarem meu caminho.

EPÍGRAFE

Pessoas silenciosas possuem as mentes mais barulhentas...

Stephen Hawking

RESUMO

GAROFALO, N.A. **Concordância entre o débito cardíaco estimado através das técnicas de termodiluição transpulmonar e de análise de contorno de pulso e a técnica de termodiluição de artéria pulmonar em cães anestesiados com isoflurano.** Botucatu, 2016. 125 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

Introdução e objetivos: Mensurações do débito cardíaco (DC) pela técnica termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) e pela análise de contorno de pulso com calibração pela técnica transpulmonar (DC_{ACP}) são alternativas menos invasivas em comparação ao DC fornecido pela técnica de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P). Entretanto, instabilidades hemodinâmicas podem alterar o desempenho destes métodos. A Fase I do estudo objetivou avaliar se a utilização de 10 mL de indicador térmico (solução fisiológica a $\leq 5^\circ\text{C}$) para o DC_{TP} (artéria femoral) promoveria melhor concordância e habilidade em detectar alterações no DC_P em comparação a 5 mL de indicador. Na Fase II, objetivou-se verificar se alterações na resistência vascular sistêmica (RVS) influenciariam a concordância e a habilidade em detectar tendências entre o DC_{ACP} e o DC_P . **Métodos:** Em 8 cães adultos (20,8–31,5 kg), mensurações simultâneas em triplicata do DC_{TP} e DC_P foram obtidas utilizando 5 e 10 mL de indicador térmico durante anestesia com isoflurano associado ou não com a infusão contínua intravenosa de remifentanil (0,3 e 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$) ou de dobutamina (2,5 e 5,0 $\mu\text{g/kg/min}$) (Fase I). Durante a Fase II, o DC_{ACP} e o DC_P foram mensurados simultaneamente (triplicata) antes e durante alterações na RVS induzidas pela infusão contínua de fenilefrina (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$) ou de nitroprussiato (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$). A acurácia e a precisão da concordância entre métodos foram estudadas pela análise de Bland-Altman para medidas múltiplas (Fase I) e para medidas únicas em um mesmo indivíduo (Fase II). A habilidade dos métodos testados (DC_{TP} e DC_{ACP}) em detectar alterações no método de referência (DC_P) foi avaliada pela análise gráfica em quatro quadrantes e análise gráfica em coordenadas polares. **Resultados:** A média das diferenças (limites de concordância, em L/min), “bias” percentual (BP) e erro percentual (EP) entre o DC_{TP} e o DC_P foram de 0,62 (-0,11–1,35), 16% (BP) e 19% (EP) com o uso de 5 mL de indicador térmico, e 0,33 (-0,25–0,91), 9% (BP) e 16% (EP) com o emprego de 10 mL de indicador térmico. Durante a Fase II, a média das diferenças (limites de concordância), BP e EP foram de 0,22 (-0,63–1,07), 6% (BP) e 23% (EP) durante a infusão de fenilefrina e de 2,12 (0,70–3,55), 43% (BP) e 29% (EP) durante a administração de nitroprussiato. As taxas de concordância entre o DC_{TP} e DC_P foram de 100% para ambos os volumes de sinal térmico após a exclusão de alterações no $DC \leq 0,5$ L/min (Fase I). Durante a Fase II, a taxa de concordância entre o DC_{ACP} e DC_P foi de 63%. O ângulo polar médio e os limites radiais de concordância foram de 2° (-10° – 14°) e -1° (-9° – 6°) para 5 e 10 mL de indicador térmico, respectivamente (Fase I), e 38° (5° – 70°) (Fase II). **Conclusões:** O DC_{TP} superestima o DC_P . O uso de 10 mL de indicador térmico melhora a concordância (acurácia e precisão) e a habilidade em detectar tendências entre o DC_{TP} e o DC_P em comparação ao volume de 5 mL. Entretanto, ambos os volumes de indicador térmico podem ser empregados clinicamente para mensuração do DC_{TP} em substituição ao DC_P . A vasoconstrição induzida pela fenilefrina não promove deterioração da acurácia da concordância entre o DC_{ACP} e o DC_P . Entretanto, a vasodilatação induzida pelo nitroprussiato resulta em concordância (acurácia e precisão) clinicamente inaceitável entre o DC_{ACP} e o DC_P . A DC_{ACP} apresenta habilidade pobre em detectar mudanças no DC_P durante alterações induzidas na RVS (taxa de concordância $< 90\%$, ângulo polar médio $> \pm 5^\circ$ e limites radiais de concordância $> \pm 30^\circ$) e seu emprego não é recomendado clinicamente nestas condições.

Palavras-chave: Análise de contorno de pulso; débito cardíaco; monitoramento intraoperatório; termodiluição.

ABSTRACT

GAROFALO, N.A. **Comparison of cardiac output measurements by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis with pulmonary artery thermodilution in isoflurane anesthetized dogs.** Botucatu, 2016. 125 p. Thesis (PhD) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

Background and objectives: Cardiac output (CO) measurements by transpulmonary thermodilution (TPTD_{CO}) and by pulse contour analysis calibrated with transpulmonary thermodilution (PCA_{CO}) are less invasive alternatives to pulmonary artery thermodilution (PATD_{CO}). However, hemodynamic instability could affect the performance of these methods. The objective of Phase I of the study was to determine if the use of 10 mL of thermal indicator (physiological saline at $\leq 5^{\circ}\text{C}$) for TPTD_{CO} (measured in the femoral artery) would improve the agreement and trending ability with PATD_{CO} in comparison to 5 mL of indicator. During Phase II, the aim was to verify if changes in systemic vascular resistance (SVR) would alter the agreement and trending ability between PCA_{CO} and PATD_{CO}. **Methods:** In eight adult dogs (20.8–31.5 kg), simultaneous TPTD_{CO} and PATD_{CO} measurements (averaged from 3 repetitions) using 5 and 10 mL of thermal indicator were obtained during isoflurane anesthesia combined or not with intravenous remifentanyl (0.3 e 0.6 $\mu\text{g/kg/min}$) or dobutamine (2.5 e 5.0 $\mu\text{g/kg/min}$) (Phase-1). During Phase-2, triplicate PCA_{CO} and PATD_{CO} measurements were recorded before and during phenylephrine (1.0 $\mu\text{g/kg/min}$) or nitroprusside (1.0 $\mu\text{g/kg/min}$) induced changes in SVR. The accuracy and precision of agreement was evaluated by the Bland-Altman method for multiple measurements (Phase I) and for single measurements per subject (Phase 2). The ability of the test methods (PCA_{CO} and TPTD_{CO}) to detect changes in the reference method (PATD_{CO}) was evaluated by the four-quadrant plot analysis and by the polar plot analysis. **Results:** Mean bias, limits of agreement (LOA, in L/min), percentage bias (PB), and percentage error (PE) between TPTD_{CO} and PATD_{CO} were 0.62 (-0.11–1.35), 16% (PB), and 19% (PE) for 5 mL of thermal indicator; and 0.33 (-0.25–0.91), 9% (PB), and 16% (PE) for 10 mL of thermal indicator. During Phase-2, mean bias (LOA), PB, and PE between PCA_{CO} and PATD_{CO} were 0.22 (-0.63–1.07), 6% (PB), and 23% (PE) during phenylephrine; and 2.12 (0.70–3.55), 43% (PB), and 29% (PE) during nitroprusside administration. The concordance rates between TPTD_{CO} and PATD_{CO} were 100% for both volumes of thermal signal after excluding CO changes ≤ 0.5 L/min (Phase I). During Phase II the concordance rate between PCA_{CO} and PATD_{CO} was 63%. The mean polar angle (radial LOA) values were 2° (-10° – 14°) and -1° (-9° – 6°) for 5 and 10 mL of thermal indicator, respectively (Phase-1), and 38° (5° – 70°) (Phase-2). **Conclusions:** The TPTD_{CO} method overestimates PATD_{CO}. The use of 10 mL of thermal indicator improves the agreement and trending ability between TPTD_{CO} and PATD_{CO} in comparison to 5 mL. However, both volumes of injectate may be used for measuring TPTD_{CO} interchangeably with PATD_{CO}. Phenylephrine-induced vasoconstriction results in reasonable accuracy of agreement, however nitroprusside-induced vasodilation promotes clinically unacceptable agreement (accuracy and precision) between PCA_{CO} and PATD_{CO}. The PCA_{CO} shows poor ability to track changes in PATD_{CO} during drug-induced changes in SVR (concordance rate $< 90\%$, mean angular bias $> \pm 5^{\circ}$, and radial LOA $> \pm 30^{\circ}$) and is not recommended for clinical use under these conditions.

Keywords: Cardiac output; intraoperative monitoring; pulse contour analysis; thermodilution.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1:** Representação das curvas de termodiluição de artéria pulmonar e de termodiluição transpulmonar mensuradas através de uma única injeção de indicador térmico resfriado. Adaptado (Reuter et al., 2010).----- 21
- Figura 2:** Onda de pressão arterial. A: Pressão sistólica ascendente; B: Pico de pressão sistólica; C: Pressão sistólica descendente; D: Nó dicrótico; E: Diástole. Adaptado (Esper e Pinsky, 2014). ----- 26
- Figura 3:** Amplificação distal da pressão de pulso arterial. Adaptado (Esper e Pinsky, 2014). ----- 27
- Figura 4:** Análise de contorno de pulso e seus componentes. Adaptado (Gödjé et al., 2002)----- 32
- Figura 5:** Análise gráfica em quatro quadrantes obtida a partir de simulações de diferenças entre medidas consecutivas de DC entre o método testado e o método de referência (Critchley, Lee e Ho, 2010).----- 48
- Figura 6:** Análise gráfica polar de diferenças entre medidas consecutivas de DC (Critchley, Yang e Lee, 2011).----- 50
- Figura 7:** Protocolo experimental durante a Fase I e a Fase II do estudo.----- 60
- Figura 8:** Análise de Bland-Altman para mensurações múltiplas no mesmo indivíduo comparando as diferenças entre o débito cardíaco medido pela termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) e pela termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) utilizando 5 mL (A) ou 10 mL (B) de solução salina resfriada como indicador térmico em 8 cães anestesiados com isoflurano (Fase I). Análise de Bland-Altman comparando as diferenças entre o débito cardíaco medido pela técnica de análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) e o DC_P durante a vasoconstrição induzida através da infusão contínua de fenilefrina (C) e durante a vasodilatação induzida através da infusão contínua de nitroprussiato (D) em 8 cães anestesiados com isoflurano (Fase II). ----- 65
- Figura 9:** Análise gráfica em quatro quadrantes e análise gráfica em coordenadas polares de mudanças no débito cardíaco mensuradas através da técnica de termodiluição transpulmonar (ΔDC_{TP}) em comparação a técnica de termodiluição de artéria pulmonar (ΔDC_P) utilizando 5 mL ou 10 mL de indicador térmico (Fase I) e de mudanças no débito cardíaco mensurado através da técnica de análise de contorno de pulso (ΔDC_{ACP}) em comparação a ΔDC_P durante alterações induzidas na resistência vascular sistêmica através da infusão de fenilefrina e nitroprussiato (Fase II). ----- 69
- Figura 10:** Traçados de pressão arterial (25 mm/s) obtidos em um cão anestesiado com isoflurano durante a infusão intravenosa de fenilefrina (1 $\mu\text{g/kg/min}$) e nitroprussiato (1 $\mu\text{g/kg/min}$). ----- 70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios para comparação entre métodos de mensuração do débito cardíaco. -----45

Tabela 2: Acurácia da concordância e precisão da concordância entre os métodos de termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) e termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) com o emprego de 5 e 10 mL de indicador térmico durante a Fase I e entre os métodos de análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) e termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) durante a Fase II. -----66

Tabela 3: Precisão dos métodos de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) com o emprego de 5 e 10 mL de indicador térmico durante a Fase I.-----66

Tabela 4: Precisão média dos métodos de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) durante a Fase II. -----66

Tabela 5: Variáveis derivadas da análise gráfica em quatro quadrantes e da análise gráfica em coordenadas polares para determinação da habilidade em detectar tendências entre o débito cardíaco mensurado pelas técnicas de termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) e de análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) em comparação ao débito cardíaco obtido pela técnica de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) em 8 cães anestesiados com isoflurano. -----67

Tabela 6: Média $\pm$ desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC), débito cardíaco mensurado através da técnica de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P), pressão arterial média (PAM), resistência vascular sistêmica (RVS) e rigidez da parede arterial (relação entre a pressão de pulso e o volume sistólico) registradas em 8 cães anestesiados com isoflurano durante a Fase II do estudo, antes do início da administração dos fármacos (Calibração), durante a infusão de fenilefrina (1 μ g/kg/min) e durante a administração de nitroprussiato (1 μ g/kg/min).-----68

Tabela 7: Compilação de artigos comparativos entre métodos de mensuração de débito cardíaco por termodiluição pulmonar (DC_P), transpulmonar (DC_{TP}) e por análise de contorno de pulso com calibração pelo método transpulmonar (DC_{ACP}) em animais. -----80

Tabela 8: Compilação de artigos comparativos entre métodos de mensuração de débito cardíaco por termodiluição pulmonar (DC_P), transpulmonar (DC_{TP}) e por análise de contorno de pulso com calibração pelo método transpulmonar (DC_{ACP}) em humanos.-----82

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ordem alfabética

θ : ângulo formado entre o vetor ΔDC e a linha de identidade (eixo polar)

CAM: concentração alveolar mínima

DC: débito cardíaco, em L/min

DC_{ACP}: débito cardíaco mensurado pela técnica de análise de contorno de pulso

DC_P: débito cardíaco mensurado pela técnica de termodiluição de artéria pulmonar

DC_{TP}: débito cardíaco mensurado pela técnica de termodiluição transpulmonar

sd: desvio padrão das diferenças

ΔDC : diferenças entre medidas consecutivas de DC

$\Delta DC_{\text{referência}}$: diferenças entre medidas consecutivas de DC do método referência

ΔDC_{teste} : diferenças entre medidas consecutivas de DC do método teste

$\Delta DC_{\text{médio}}$: $(\Delta DC_{\text{referência}} + \Delta DC_{\text{teste}}) / 2$

EP: erro percentual

ET_{Iso}: fração expirada de isoflurano, em %

FC: frequência cardíaca

°: graus

L/min: litros por minuto

dP/dt: mudança de pressão ao longo do tempo e formato da onda de pressão arterial

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

PAS: pressão arterial sistólica

PDC: precisão da concordância

PDC_{REFxREF}: precisão da concordância método referência versus método referência

PDC_{REFxTESTE}: precisão da concordância método referência versus método teste

PDM: precisão do método

PDM_{REF}: precisão do método referência

PDM_{TESTE}: precisão do método teste

PiCCO®: “*Pulse index Continuous Cardiac Output*”

RVS: resistência vascular sistêmica

ΔT_{sangue} : variação de temperatura sanguínea

sd^2 : variância

VS: volume sistólico

π : 3,142

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1. Princípios fisiológicos para mensuração do débito cardíaco através da termodiluição e da análise de contorno de pulso	16
Mensuração do débito cardíaco por técnicas de diluição de indicador	16
Método de mensuração do débito cardíaco através da termodiluição de artéria pulmonar.....	17
Método de mensuração do débito cardíaco através da termodiluição transpulmonar	20
Método de mensuração do débito cardíaco através da análise de contorno de pulso.....	25
2.2. Análises estatísticas para estudos de comparação entre técnicas de mensuração de débito cardíaco.....	35
Análise da concordância entre dois métodos	36
<i>Análise de Bland-Altman.....</i>	<i>37</i>
<i>Erro percentual como parâmetro de comparação entre estudos avaliando o desempenho de monitores de débito cardíaco</i>	<i>41</i>
<i>Erro percentual como critério de aceitação ou rejeição do método testado</i>	<i>42</i>
<i>Precisão dos métodos: porque o erro percentual de 30% é inadequado.....</i>	<i>44</i>
Análises de tendências	46
<i>Gráficos em quatro quadrantes.....</i>	<i>46</i>
<i>Gráficos em coordenadas polares.....</i>	<i>48</i>
3. HIPÓTESES E OBJETIVOS.....	53
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	54
Animais	54
Protocolo experimental	57
Análise estatística.....	60
5. RESULTADOS.....	63
6. DISCUSSÃO	71
7. CONCLUSÃO	85
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
GLOSSÁRIO	101
APÊNDICES	103

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Importância da mensuração do débito cardíaco

O monitoramento do débito cardíaco (DC) representa papel importante na tomada de decisões em pacientes gravemente enfermos que necessitam de estabilização hemodinâmica. Além disto, o procedimento anestésico pode promover depressão cardiovascular significativa com consequente redução da oferta de oxigênio tecidual. Visto que a oferta de oxigênio aos tecidos (DO_2) é definida como o produto entre o DC e o conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), a determinação do DC nestas condições é essencial.

Tendo-se em vista que a pressão arterial média (PAM) está relacionada ao DC, a monitoração da PAM pode ser útil na avaliação da perfusão tecidual. No entanto, este parâmetro pode gerar interpretações errôneas, visto que a pressão arterial também é diretamente dependente da resistência vascular sistêmica (RVS), de acordo com a fórmula $PAM = DC \times RVS$. Portanto, valores de PAM normais poderiam ser observados em pacientes com RVS aumentada e condições de baixo fluxo, situação esta que não seria identificada e tratada adequadamente, resultando em hipoperfusão. Neste contexto, a mensuração do DC é de grande importância para a identificação de situações de baixo fluxo (definido com $DC < 2,5 \text{ L/m}^2$), onde o paciente se beneficiaria de terapia direcionada à normalização do DC através da administração de fluidos e/ou agentes inotrópicos.

Além de ser pouco invasivo, um monitor de DC de importância clínica significativa para uso durante o procedimento anestésico e durante a terapia intensiva de pacientes gravemente enfermos deve apresentar inúmeras características, incluindo: 1) capacidade de fornecer de forma contínua os valores de DC; 2) concordância aceitável com o método de referência; 3) boa habilidade em detectar tendências de mudanças no DC; e 4) reprodutibilidade dos valores de DC.

Comparação entre métodos de mensuração de débito cardíaco

Apesar de a determinação do DC através da técnica de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) ser considerada o padrão ouro clínico em medicina desde a sua introdução em meados da década de 70 (Ganz *et al.*, 1971; Reuter *et al.*, 2010), a inserção do cateter de

termodiluição é considerada um procedimento invasivo que não aumenta a sobrevivência em pacientes gravemente doentes, além de poder resultar em complicações raras (incidência total 0,1%), porém potencialmente fatais, incluindo ruptura ventricular direita, enovelamento e ruptura de artéria pulmonar (Bossert *et al.*, 2006; Wheeler *et al.*, 2006). Na medicina veterinária, a aplicabilidade da técnica de termodiluição de artéria pulmonar é mais restrita, sendo seu uso ainda limitado à experimentação e terapia intensiva (Sakka, Reinhart e Meier-Hellmann, 1999; Østergaard *et al.*, 2006; Sakka, Reuter e Perel, 2012).

A determinação do DC através da técnica de termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) é uma alternativa a técnica de termodiluição de artéria pulmonar que vem se tornando popular em medicina, pois trata-se de uma técnica menos invasiva (Reuter *et al.*, 2010; Litton e Morgan, 2012; Sakka, Reuter e Perel, 2012). Em ambas as técnicas, as variações da temperatura sanguínea (ΔT_{sangue}) induzidas pela injeção rápida de um indicador térmico (solução resfriada ou a temperatura ambiente) na veia cava ou átrio direito são registradas para cálculo do DC através da equação de Stewart-Hamilton (Reuter *et al.*, 2010; Litton e Morgan, 2012; Sakka, Reuter e Perel, 2012). Para a estimativa do DC_P a ΔT_{sangue} é mensurada por um sensor de temperatura localizado na artéria pulmonar. Por outro lado, durante a determinação do DC_{TP} a ΔT_{sangue} é mensurada em um ponto mais distante em relação ao ponto de injeção do indicador térmico, através de um sensor de temperatura localizado em uma artéria central, geralmente a artéria femoral (Reuter *et al.*, 2010; Litton e Morgan, 2012; Sakka, Reuter e Perel, 2012). A maior distância entre o local de injeção da solução resfriada e o local de mensuração da ΔT_{sangue} resulta em perda de sinal térmico com consequente redução da área sob a curva de termodiluição. Portanto, a maior perda de sinal térmico com a técnica transpulmonar pode resultar em maior tendência a superestimação do DC real pelo DC_{TP} , uma vez que o fluxo é inversamente proporcional à área sob a curva de termodiluição de acordo com a equação de Stewart-Hamilton (Bock *et al.*, 1989; Reuter *et al.*, 2010; Litton e Morgan, 2012; Sakka, Reuter e Perel, 2012). Esta fonte de erro pode ser particularmente importante em animais de grande porte, como equinos e bovinos, e em pacientes nos quais o DC se encontra muito reduzido, como em indivíduos apresentando choque hipovolêmico e/ou cardiogênico. As técnicas de termodiluição, em particular o DC_{TP} , também podem superestimar em maior grau o DC real caso o volume de indicador térmico seja relativamente pequeno, o que pode ocasionar redução da relação sinal-ruído e maior perda de indicador térmico à medida que este percorre a circulação até o ponto de mensuração da ΔT_{sangue} .

Apesar de a concordância entre o DC_P e o DC_{TP} ter sido estudada em humanos (Bock *et al.*, 1989; Sakka, Reinhart e Meier-Hellmann, 1999; Zollner *et al.*, 2000; Della

Rocca *et al.*, 2002; Østergaard *et al.*, 2006), suínos (Ruperez *et al.*, 2004), bezerros (Kutter *et al.*, 2015b), gatos (Beaulieu, Kerr e McDonell, 2009; Kutter *et al.*, 2015a) e cães (Friedman *et al.*, 2002; Morgaz *et al.*, 2014), a interpretação objetiva destes relatos é dificultada devido à ausência de critérios claramente definidos de concordância e habilidade em detectar tendências entre o DC_{TP} e o DC_P que seriam aceitáveis para sua aplicação clínica. Portanto, verifica-se a necessidade de determinar a influência de diferentes volumes de indicador térmico na concordância e habilidade de detectar mudanças entre o DC_{TP} e o DC_P .

A determinação do DC através do método de análise de contorno de pulso com calibração pela técnica de termodiluição transpulmonar (DC_{ACP}) proporciona estimativa contínua do DC com base nas variações do volume sistólico (VS) que ocorrem a cada batimento cardíaco, as quais são estimadas através de análise complexa da onda de pressão arterial invasiva (Wesseling *et al.*, 1993; Litton e Morgan, 2012). Após a calibração inicial do sistema por meio da mensuração do DC_{TP} , valores contínuos de DC_{ACP} são fornecidos pelo mesmo monitor multiparâmetro.

Apesar de a literatura relatar concordância aceitável entre o DC_{ACP} e o DC_P (Buhre *et al.*, 1999; Goedje *et al.*, 1999; Hamzaoui *et al.*, 2008; Monnet *et al.*, 2010), os limites de concordância entre estes métodos foram inadequados/excessivamente amplos em situações de hemorragia e durante a utilização de vasopressores, vasodilatadores ou reposição volêmica (Rodig *et al.*, 1999; Bein *et al.*, 2007; Yamashita *et al.*, 2008; Muller *et al.*, 2011). A discordância do DC_{ACP} em relação ao padrão ouro pode ser causada por alterações na RVS, visto que modificações no tônus arterial promovem mudanças significativas no formato da onda de pressão arterial. Tendo-se em vista as controvérsias relativas ao desempenho do DC_{ACP} em situações de instabilidade hemodinâmica, faz-se necessário esclarecer a influência de alterações no tônus vascular (vasoconstrição e vasodilatação) sobre a concordância e a habilidade em detectar tendências do DC_{ACP} em comparação ao padrão ouro clínico (DC_P).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Princípios fisiológicos para mensuração do débito cardíaco através da termodiluição e da análise de contorno de pulso

Mensuração do débito cardíaco por técnicas de diluição de indicador

A obtenção de valores de DC de forma prática, acurada e precisa representa um desafio na área médica. Há quase de 150 anos, em 1870 Adolf Fick descreveu a mensuração do DC através do princípio fisiológico de que o fluxo sanguíneo é diretamente proporcional ao consumo de oxigênio (VO_2) e inversamente proporcional à diferença entre o conteúdo arterial e venoso de oxigênio (CaO_2 e CvO_2), de acordo com a fórmula: $\text{DC} = \text{VO}_2 / (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \times 10$ (Lee, Cohn e Ranasinghe, 2011). Entretanto, devido à sua complexidade, a mensuração do DC pelo princípio de Fick não se popularizou na rotina clínica mesmo com os avanços tecnológicos atuais.

Desde o desenvolvimento do princípio de Fick, não houve avanços significativos nas tecnologias de mensuração do DC até o final do século XIX, quando, em 1897, Stewart foi o pioneiro nos estudos que possibilitaram a mensuração do DC baseado no princípio de diluição de indicador (Lee, Cohn e Ranasinghe, 2011). Algumas décadas após, em continuidade aos estudos iniciados por Stewart, Hamilton desenvolveu a equação para mensuração do DC na circulação com base na curva de concentração do indicador em função do tempo, a qual é hoje conhecida como equação de Stewart-Hamilton (Hamilton *et al.*, 1928). Da mesma forma que a determinação do DC pelo princípio de Fick, a mensuração do DC através da fórmula de Stewart-Hamilton se mantém como uma técnica válida, acurada e precisa até os dias atuais. A técnica de diluição de indicador é baseada na injeção de uma quantidade conhecida de um indicador inerte na circulação sistêmica, geralmente injetado na circulação venosa, sendo este indicador carregado até o coração, diluído e detectado mais a frente através de um sensor que determina a concentração do indicador ao longo do tempo (Reuter *et al.*, 2010).

O método de Stewart e a modificação de Hamilton

O método de Stewart para o cálculo do DC foi desenvolvido através da injeção de cloreto de sódio em um acesso venoso central em cães e coelhos anestesiados (Stewart, 1897;

Reuter *et al.*, 2010). O DC foi calculado levando-se em consideração o volume do indicador inicialmente injetado (V_0 , em mL) e a sua respectiva concentração (C_0 , em mg/mL). A circulação sistêmica diluiria o indicador uniformemente gerando uma concentração C_1 que ocuparia um volume V_1 , onde $V_1 = V_0 (C_0/C_1)$. O coração ejetaria o indicador diluído em um intervalo de tempo t (em segundos). Visto que a resistência das principais artérias seria mínima, t seria o tempo necessário para que o indicador diluído chegasse até o sensor posicionado na artéria femoral (Stewart, 1897; Reuter *et al.*, 2010). Portanto, o fluxo sanguíneo F (mL/s), seria o volume de sangue transferido por unidade de tempo:

$$F = \frac{V_1}{t} = \frac{C_0 V_0}{C_1 t}$$

O DC é inversamente proporcional à concentração do indicador C_1 e a duração de trânsito t . Neste caso, valores reduzidos de C_1 representam maiores volumes de indicador diluído transferido por unidade de tempo. Valores reduzidos de t representam movimento mais rápido para um dado volume de sangue. Apesar de reconhecer que a concentração de indicador apresentava um aumento inicial, seguido por uma diminuição gradual, Stewart não levou estas observações em consideração durante seus cálculos. No entanto, Hamilton introduziu o conceito de uma curva de tempo-concentração $c(t)$ que melhor representava estes fenômenos (Hamilton *et al.*, 1928; Reuter *et al.*, 2010).

A equação de Stewart-Hamilton substitui a concentração uniforme C_1 pela concentração ao longo do tempo do indicador diluído que é detectada pelo sensor:

$$F = \frac{C_0 V_0}{\int_t c(t) dt}$$

O DC é inversamente proporcional à concentração média de indicador diluído e o tempo total de passagem do indicador, ou seja, o DC é igual à quantidade de indicador injetado dividido pela área da curva de diluição (Reuter *et al.*, 2010).

Método de mensuração do débito cardíaco através da termodiluição de artéria pulmonar

O primeiro indicador a ser empregado clinicamente para mensuração do DC foi o corante verde de indocianina. Nesta técnica, após a administração de um volume conhecido de corante em uma veia central, a curva de concentração do corante no sangue arterial *versus*

tempo é gerada à medida que o sangue é removido do paciente a uma velocidade constante para o interior de um sensor (densitômetro) (Corley *et al.*, 2003). Entretanto, a recirculação do corante torna necessária a realização de recalibrações frequentes do densitômetro, não permitindo a obtenção de mensurações seriadas em um curto espaço de tempo. Devido à necessidade de remoção de sangue a cada mensuração do DC, e aos problemas gerados pela recirculação do corante, a mensuração do DC utilizando o verde de indocianina pode ser desvantajosa em pacientes apresentando rápidas mudanças em sua condição hemodinâmica ao longo do tempo (Corley *et al.*, 2003).

Os problemas apresentados pela técnica de diluição de indicador (verde de indocianina) que limitavam a monitoração DC na terapia intensiva não foram resolvidos até a década de 70, quando a técnica de termodiluição pulmonar foi introduzida para uso clínico por Ganz e Swan (Ganz *et al.*, 1971; Ganz e Swan, 1972). O método de termodiluição pulmonar é uma adaptação do princípio de diluição de indicador, onde uma solução, resfriada ou à temperatura ambiente, administrada na veia cava ou átrio direito provoca uma mudança de temperatura detectada mais a frente na circulação pulmonar (artéria pulmonar). O advento da termodiluição de artéria pulmonar representou uma revolução, por possibilitar a monitoração de forma prática e relativamente acurada/precisa do DC nos leitos de terapia intensiva e em pesquisa, uma vez que o indicador térmico (solução salina ou glicose 5%) se dissipa imediatamente no organismo e não ocasiona os problemas associados à recirculação do corante observados com o verde de indocianina.

Para o cálculo do DC através da termodiluição pulmonar (DC_P) leva-se em consideração a temperatura T_0 (°C), calor específico σ_0 (J/kg/°C) e gravidade específica ρ_0 (unidade) do injetado, considerando T_s , σ_s , e ρ_s as propriedades específicas do sangue (Ganz *et al.*, 1971; Ganz e Swan, 1972; Reuter *et al.*, 2010). O injetado ocupa um volume V_0 (mL) que carrega uma quantidade de calor negativa (indicador gelado) $V_0 \sigma_0 \rho_0 (T_s - T_0)$ em relação à temperatura sanguínea. Quando injetado na circulação, o indicador resfriado se mistura ao volume sanguíneo V_1 , resfriando-o a uma temperatura T_1 . Se a energia térmica for conservada, $V_0 \sigma_0 \rho_0 (T_s - T_0) = V_1 \sigma_s \rho_s (T_s - T_1)$. O sangue resfriado atravessa o sensor de temperatura posicionado em um ramo principal da circulação arterial em uma duração de tempo t . O DC_P (denominado F) é calculado segundo a equação (Reuter *et al.*, 2010):

$$F = \frac{V_1}{t} = \frac{V_0}{t} \frac{\sigma_0 \rho_0 (T_s - T_0)}{\sigma_s \rho_s (T_s - T_1)}$$

Portanto, o DC_P é inversamente proporcional à redução de temperatura ($T_s - T_1$) do sangue e a duração do tempo de passagem t , ou seja, a área sob a curva de termodiluição pulmonar. Devido à velocidade não uniforme de circulação das partículas e a diluição contínua do indicador, ocorre diminuição da temperatura $\Delta T_s(t) \cong T_s - T_1(t)$ no sensor de temperatura que inicialmente aumenta e depois, gradualmente, diminui. A curva de termodiluição $\Delta T_s(t)$ é a curva de concentração ao longo do tempo da equação inicial de Stewart. A substituição da mudança de temperatura constante $T_s - T_1$ pela média da mudança de temperatura ao longo do tempo resultou na equação de termodiluição (Reuter *et al.*, 2010):

$$F = \frac{V_1}{t} = \frac{V_0(T_s - T_0)K_1}{\int_t \Delta T_s dt}$$

Onde a densidade, ou fator de capacidade de calor $K_1 = \frac{\sigma_0 \rho_0}{\sigma_s \rho_s}$. O DC_P é inversamente proporcional à redução média da temperatura do sangue e a duração do trânsito do sangue resfriado, ou seja, a área sob a curva de termodiluição.

Desvantagens e limitações da termodiluição de artéria pulmonar

Apesar da técnica de termodiluição pulmonar ter sido a responsável pela popularização da monitoração do DC nas unidades de terapia intensiva do mundo todo, trata-se de uma técnica não isenta de riscos. A inserção de um cateter de artéria pulmonar é um procedimento invasivo e que pode demandar um tempo relativamente longo, principalmente quando o posicionamento correto do cateter é baseado na presença da onda de pressão característica da artéria pulmonar. Por outro lado, o emprego de fluoroscopia para visualização em tempo real do cateter à medida que este é introduzido até a artéria pulmonar pode simplificar o procedimento e encurtar o tempo de inserção, porém às custas de exposição da equipe médica e do paciente à radiação ionizante.

Os problemas associados ao DC_P são inerentes à inserção do cateter de artéria pulmonar. Arritmias ventriculares causadas pela passagem do cateter pelo ventrículo direito são eventualmente observadas. Entretanto, tais arritmias geralmente são de natureza transitória, durante o momento de inserção do cateter. Complicações como enovelamento do cateter, ruptura de artéria pulmonar, endocardite, infecção, trombose e embolismo são

aparentemente raras, porém tais intercorrências são potencialmente fatais (Cruz e Franklin, 2001; Bossert *et al.*, 2006; Wheeler *et al.*, 2006).

Existem ainda limitações de reprodutibilidade inerentes à técnica e mudanças mensuradas do DC de, pelo menos, 22% no caso de medidas seriadas únicas (ou 13 % para mensurações em triplicata) são necessárias para que a técnica detecte alterações no DC (Stetz *et al.*, 1982; Cruz e Franklin, 2001; Reuter *et al.*, 2010). Apesar da sua invasividade e limitações que têm restringido seu emprego clínico, a termodiluição de artéria pulmonar tornou-se o padrão ouro clínico para mensuração do DC quando objetiva-se comparar técnicas alternativas de mensuração do DC (Critchley e Critchley, 1999; Critchley, Lee e Ho, 2010; Marik, 2013).

Método de mensuração do débito cardíaco através da termodiluição transpulmonar

Tendo-se em vista as desvantagens e potenciais complicações associadas à termodiluição de artéria pulmonar, a área médica vem buscando o desenvolvimento de monitores de DC menos invasivos e de maior aplicabilidade clínica. A termodiluição transpulmonar é uma técnica desenvolvida na década de 90 que utiliza os mesmos princípios do DC_P, porém dispensa a necessidade da inserção de um cateter na artéria pulmonar, e, portanto, estaria isenta das complicações inerentes a esta técnica (Litton e Morgan, 2012). No entanto, um acesso arterial central é necessário para obtenção da curva de termodiluição transpulmonar. A artéria femoral é o local mais comum para inserção do cateter de DC_{TP} em humanos adultos, podendo também ser utilizadas as artérias axilar ou braquial (Reuter *et al.*, 2010; Sakka, Reuter e Perel, 2012).

A mensuração do DC_{TP} é baseada na equação de Stewart-Hamilton, da mesma forma que o DC_P. Porém, o DC_{TP} é determinado através da administração de um indicador térmico em uma veia central, que será detectado em uma artéria sistêmica (geralmente a artéria femoral) após ter passado pelo átrio direito, ventrículo direito, circulação pulmonar, coração esquerdo e aorta.

Geralmente, a determinação do DC_{TP} é obtida através da injeção de um volume de 10-15 mL de solução salina resfriada (< 8°C) através de um cateter venoso central em humanos adultos (Bock *et al.*, 1989; Sakka, Reinhart e Meier-Hellmann, 1999; Sakka, Reuter e Perel, 2012). Também são recomendados volumes de indicador térmico variando entre 2 mL

em pacientes pediátricos, até 20 mL para pacientes adultos, dependendo do peso do paciente (Proulx *et al.*, 2011). A principal diferença entre as técnicas de termodiluição pulmonar e transpulmonar consiste no local para mensuração da ΔT_{sangue} , sendo a mesma aferida através de um sensor de temperatura localizado na extremidade distal do cateter de termodiluição posicionado na artéria aorta ou em um de seus ramos principais (artéria femoral) durante a mensuração do DC_{TP} (Sakka, Reuter e Perel, 2012).

As curvas de termodiluição pulmonar e transpulmonar diferem com relação à magnitude da ΔT_{sangue} e com relação ao tempo para que a ΔT_{sangue} seja detectada pelo sensor de temperatura. Comparativamente a termodiluição pulmonar, a técnica transpulmonar apresenta maior tempo para o aparecimento da curva de termodiluição, menor mudança máxima de temperatura e maior tempo para retorno à temperatura basal (Figura 1). Visto que o DC_{TP} é mensurado durante um período de tempo maior em relação ao DC_P e reflete o débito do ventrículo esquerdo, a sua mensuração é menos afetada pela redução transitória da frequência cardíaca (FC) induzida pela baixa temperatura do indicador térmico e pelas variações respiratórias do DC (Sakka, Reuter e Perel, 2012). Existem alguns monitores disponíveis comercialmente que utilizam a técnica de termodiluição transpulmonar para mensuração do DC, incluindo o sistema PiCCO® (*Pulse index Continuous Cardiac Output*) e o sistema VolumeView®.

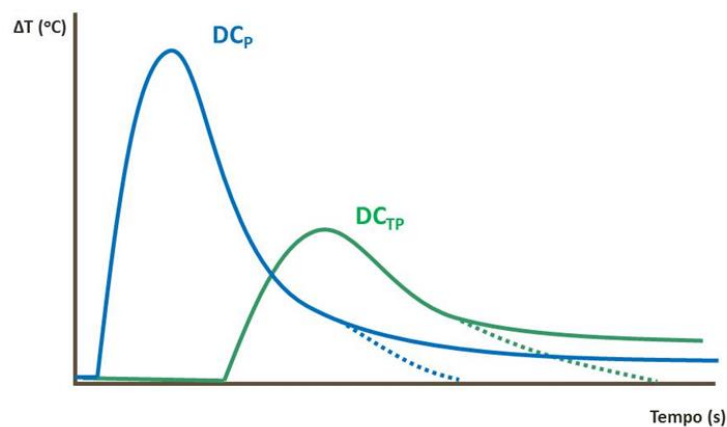


Figura 1: Representação das curvas de termodiluição de artéria pulmonar e de termodiluição transpulmonar mensuradas através de uma única injeção de indicador térmico resfriado. Adaptado (Reuter *et al.*, 2010).

O sistema de monitoração PiCCO® também disponibiliza a monitoração contínua do DC_{ACP} . Além disso, outras variáveis hemodinâmicas podem ser obtidas pelo sistema PiCCO® (Reuter *et al.*, 2010; Litton e Morgan, 2012; Sakka, Reuter e Perel, 2012). Os parâmetros volumétricos de pré-carga incluem o volume diastólico final global (GEDV), que representa a soma do volume diastólico final das quatro câmaras cardíacas, e o volume sanguíneo intratorácico (ITBV), que representa o GEDV somado ao volume sanguíneo pulmonar, ou seja, todo o sangue contido dentro do tórax. A água extravascular pulmonar (EVLW), um dos parâmetros mais importantes mensurados através da DC_{TP} , reflete a água pulmonar contida nas áreas perfundidas dos pulmões, sendo considerado o melhor índice pulmonar disponível para detectar a severidade da patologia e prever a recuperação em pacientes com injúria pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda (Sakka, Reuter e Perel, 2012). Além disso, a responsividade a fluidoterapia pode ser avaliada através da monitoração da variação da pressão de pulso (ΔPP) e da variação do volume sistólico (ΔVS). A avaliação destes parâmetros oferece uma visão global da pré-carga cardíaca, da resposta hemodinâmica obtida com a terapia estabelecida, além de quantificar a possibilidade de desenvolvimento de edema pulmonar.

A mensuração do DC_{TP} apresenta como vantagens em relação ao DC_P a maior facilidade de inserção de um cateter femoral ou em outra artéria central em relação à inserção do cateter de artéria pulmonar. O DC_{TP} foi avaliado em modelos experimentais animais (suínos e ovinos) visando sua utilização em pacientes pediátricos, sendo esta técnica recomendada (Lemson *et al.*, 2008; Piehl *et al.*, 2008). Por ser considerada menos invasiva em relação à termodiluição pulmonar, a técnica transpulmonar aparenta ser uma alternativa viável em pacientes pediátricos (Lopez-Herce *et al.*, 2009).

Muitos pacientes gravemente enfermos já são beneficiados pela utilização de um acesso femoral para monitoração da pressão arterial. Este mesmo acesso poderia ser utilizado para mensuração do DC, através da inserção do cateter de termodiluição ao invés de um cateter comum. A inserção de um cateter femoral é considerada um procedimento seguro (Scheer, Perel e Pfeiffer, 2002), não sendo geralmente associada a maiores complicações (Holm *et al.*, 2001; Cousins e O'Donnell, 2004; Reuter *et al.*, 2010).

Desvantagens e limitações da termodiluição transpulmonar

Os mesmos tipos de erros de mensuração observados para a termodiluição pulmonar podem ser observados para a termodiluição transpulmonar devido à utilização dos mesmos princípios de mensuração do DC em ambas as técnicas. No entanto, os valores de DC_{TP} podem diferir significativamente do DC_P , visto que o DC_{TP} corresponde ao débito do ventrículo esquerdo e o DC_P ao débito do ventrículo direito. Geralmente, os valores de DC_{TP} são ligeiramente superiores aos obtidos com a DC_P (Reuter *et al.*, 2010; Sakka, Reuter e Perel, 2012).

Algumas causas para esta superestimativa são apresentadas pela literatura. A diminuição da FC devido à injeção da solução resfriada afeta principalmente o DC do coração direito, sendo este um possível mecanismo para que o DC_{TP} seja ligeiramente superior ao DC_P (Harris *et al.*, 1985; Sakka, Reinhart e Meier-Hellmann, 1999; Reuter *et al.*, 2010; Sakka, Reuter e Perel, 2012).

Além disso, as variações respiratórias durante a ventilação espontânea ou com pressão positiva parecem também afetar principalmente o débito do coração direito, sendo estas alterações dependentes do tempo, do grau de insuflação pulmonar, do tempo inspiratório e do momento do ciclo respiratório em que foi realizada a mensuração (Van Den Berg *et al.*, 1997; Reuter *et al.*, 2010). Estes fatores são importantes principalmente durante as mensurações de DC_P , visto que o DC_{TP} é menos afetado por estas alterações cíclicas, pois a mensuração é realizada durante diversos ciclos cardiorrespiratórios devido ao maior tempo de trânsito e a maior distância percorrida pelo indicador do local de injeção até o sensor de temperatura. Sendo assim, as variações respiratórias poderiam representar outro mecanismo pelo qual o DC_{TP} seria discretamente superior que o DC_P (Reuter *et al.*, 2010).

As outras causas citadas para explicar as diferenças entre as técnicas de termodiluição pulmonar e transpulmonar são a perda de indicador e a recirculação. A maior perda de indicador térmico, atribuída a maior distância percorrida pela solução resfriada até o local de sua detecção com a termodiluição transpulmonar, pode superestimar os valores de DC. Por outro lado, a recirculação do indicador térmico pode reduzir artificialmente os valores de DC devido ao aumento da área sob a curva de termodiluição, contrabalanceando assim a tendência da perda de indicador térmico em aumentar o DC (Bock *et al.*, 1989; Renner, Morton e Sakuma, 1993; Holm *et al.*, 2001; Reuter *et al.*, 2010; Sakka, Reuter e Perel, 2012).

Apesar de haver uma maior distância percorrida pelo indicador durante a mensuração do DC_{TP} e, teoricamente, ocorrer maior perda de sinal térmico e recirculação, praticamente todo o indicador que chega a artéria pulmonar é recuperado na aorta (96-97%) (Bock *et al.*, 1988; Reuter *et al.*, 2010; Sakka, Reuter e Perel, 2012). No entanto, Bock e colaboradores (1989) relataram uma perda de indicador térmico de 7%, resultando em superestimativa do DC_P pelo DC_{TP} . Esta tendência da técnica transpulmonar de superestimar o DC_P é inversamente proporcional aos valores de DC, havendo diminuição da perda de indicador conforme ocorre aumento do DC (Bock *et al.*, 1989).

O volume de indicador térmico aquém do mínimo necessário também é um dos principais fatores responsáveis por erros na estimativa do DC por técnicas de termodiluição, assim como velocidade e modo de injeção, temperatura do indicador e presença de *shunts* intracardíacos (Ruperez *et al.*, 2004), com a técnica de termodiluição superestimando os valores reais de DC em condições de baixo fluxo devido à perda de sinal térmico (aquecimento da solução resfriada) por condução (Van Grondelle *et al.*, 1983). Alguns autores recomendam a administração de solução resfriada a 0°C ao invés de solução salina a 8°C para minimizar o erro durante a mensuração do DC_{TP} ocasionado pela perda de sinal térmico antes da sua detecção pelo sensor de temperatura localizado em uma artéria central (Chen *et al.*, 2014).

As principais complicações associadas à inserção de um cateter arterial são as de causas trombóticas e infecciosas. As complicações trombóticas estão relacionadas à formação de trombos e/ou à oclusão arterial (aparentemente relacionados a alterações na integridade da parede vascular). A literatura humana identifica seis principais fatores de risco para trombose em humanos, sendo eles: cateter de maior diâmetro, hipotensão, dimensões arteriais menores, múltiplas punções arteriais, tempo de inserção do cateter, administração de inotrópicos e vasopressores. Além disso, o local de punção também pode influenciar a ocorrência de trombos (Cousins e O'Donnell, 2004).

O cateter femoral pode apresentar oclusão temporária (incidência média de 1,45% em 3899 casos), sendo a incidência desta complicação bem menor que a observada durante a inserção de um cateter na artéria radial (Scheer, Perel e Pfeiffer, 2002). A literatura também relata complicações isquêmicas sérias levando a necessidade de amputação (0,18%) em pacientes com cateter femoral, além da ocorrência de pseudoaneurisma (0,3%), sepse (0,44%), infecção local (0,78%), sangramentos (1,58%), hematomas (6,1 %), e o relato de

uma morte relacionada a sangramento retroperitoneal massivo e hematoma pélvico. No entanto, estas complicações graves ocorrem em menos de 1% dos casos (Muralidhar, 1998; Scheer, Perel e Pfeiffer, 2002).

A formação dos trombos parece estar relacionada à porção do diâmetro arterial que é preenchido pelo cateter. Quanto maior a relação entre o diâmetro do cateter e o lúmen arterial, maior a incidência de trombos. Aparentemente cateteres de teflon parecem estar relacionados à menor incidência de oclusão. Já a realização de múltiplas punções para inserção do cateter foi considerada fator de risco para complicações. Há maior incidência de oclusão arterial em pacientes com hematomas e DC reduzido. A manutenção do cateter arterial por mais de 48–72 horas foi associada a uma maior incidência de oclusão arterial (Scheer, Perel e Pfeiffer, 2002). Portanto, a punção da artéria femoral é contraindicada em casos de doença vascular periférica severa devido ao risco de tromboembolismo (Reuter *et al.*, 2010).

A correta antisepsia do local de punção e a inserção do cateter de forma asséptica contribuem para a redução da incidência de complicações infecciosas. A incidência de infecção e de sepse aumenta com o tempo de inserção do cateter, principalmente se o mesmo for mantido por mais de 96 horas (Scheer, Perel e Pfeiffer, 2002). Após a punção, mecanismos homeostáticos são ativados, ocorre vasoespasm através de respostas humorais e locais, resultando em constrição arterial e redução do fluxo sanguíneo. Os trombócitos entram em contato com o endotélio danificado e ocorre adesão e agregação plaquetária. A velocidade do fluxo sanguíneo é alterada pela presença do cateter e da adesão plaquetária. Fatores pró-coagulantes são liberados pela via intrínseca de coagulação, resultando em um coágulo insolúvel com diminuição ou oclusão da perfusão distal (Cousins e O'Donnell, 2004).

Método de mensuração do débito cardíaco através da análise de contorno de pulso

Interpretação da onda de pressão arterial

A onda de pressão arterial representa o sangue que é ejetado pelo ventrículo esquerdo durante a sístole e subsequentemente distribuído durante a diástole. Os componentes sistólicos da onda de pressão arterial são: 1) um ramo ascendente inclinado da pressão arterial, desde o ponto inferior até o seu pico, que se inicia com abertura da válvula aórtica / ejeção

sistólica; 2) um ramo descendente, que representa o fim da fase de ejeção sistólica / início do relaxamento ventricular. O nó dicrótico, ou incisura dicrótica, que interrompe a porção descendente da onda de pressão arterial, representa o fechamento da válvula aórtica, que ocorre logo após o início da diástole. No final da diástole, a onda de pressão arterial retorna ao seu ponto inferior mínimo (Figura 2) (Esper e Pinsky, 2014).

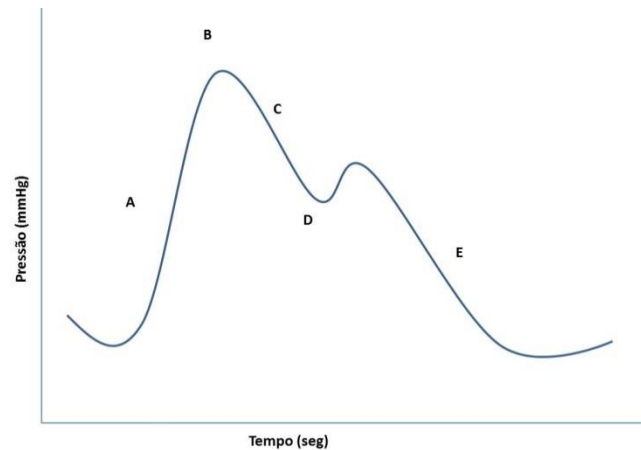


Figura 2: Onda de pressão arterial. A: Pressão sistólica ascendente; B: Pico de pressão sistólica; C: Pressão sistólica descendente; D: Nó dicrótico; E: Diástole. Adaptado (Esper e Pinsky, 2014).

A onda de pressão arterial varia de acordo com a região da árvore arterial em que se encontra posicionado o cateter para sua mensuração. Muito embora a PAM mensurada com base na área sob a curva de pressão arterial e a pressão arterial diastólica (PAD) sejam relativamente constantes ao longo dos diferentes pontos da árvore arterial (O'Rourke e Yaginuma, 1984; Pauca *et al.*, 1992), a pressão arterial sistólica (PAS) tende a se elevar à medida que a onda de pressão caminha para porções mais distais da rede arterial. Este fenômeno, denominado “*systolic overshoot*” é atribuído à colisão das ondas de progressão do fluxo pulsátil com ondas retrógradas, geradas pela resistência aumentada à progressão das ondas de pressão à medida que o fluxo caminha para a periferia e as artérias tem seu diâmetro reduzido (O'Rourke e Yaginuma, 1984; Pauca *et al.*, 1992). Portanto, a pressão de pulso arterial (PAS - PAD) aumenta à medida que o cateter é posicionado em regiões mais distais da árvore arterial. Além disso, a porção sistólica da onda de pressão arterial se torna mais íngreme e inclinada, o nó dicrótico aparece de forma mais tardia e a porção diastólica final é menor (O'Rourke e Yaginuma, 1984; Pauca *et al.*, 1992; Esper e Pinsky, 2014) (Figura 3).

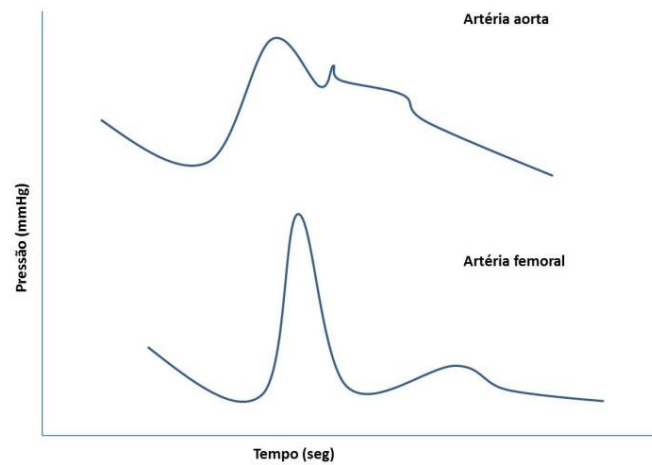


Figura 3: Amplificação distal da pressão de pulso arterial. Adaptado (Esper e Pinsky, 2014).

A onda de pressão arterial representa a mudança de pressão ao longo do tempo (dP/dt), sendo demonstrada pela inclinação da porção ascendente. Quanto mais elevada a porção ascendente, maior o dP/dt e teoricamente maior a força de contração do miocárdio por unidade de tempo. No entanto, esta relação pode depender de outros fatores e ser mais complexa, visto que o dP/dt pode ser influenciado não apenas pela contratilidade, mas também pela PAD aórtica, pressão ventricular no fim da diástole, FC, pré-carga, entre outros (Thiele e Durieux, 2011; Esper e Pinsky, 2014).

Os fatores determinantes da pressão de pulso arterial são o VS do ventrículo esquerdo, a contratilidade e a complacência arterial central. Considerando-se que a pressão de pulso pode ser diretamente proporcional ao VS, os clínicos menos experientes podem interpretar que elevações e reduções na pressão de pulso resultam de modificações semelhantes no VS. Entretanto, se houver aumento rigidez arterial, a pressão de pulso pode ser amplificada apesar do volume sistólico se encontrar reduzido. Já pacientes com artérias centrais mais complacentes, apresentarão pressão de pulso reduzida mesmo diante de aumentos no VS. Somando-se a isso, quando ocorrem mudanças no tônus vascular periférico para um dado VS, também ocorrem mudanças na pressão de pulso, que aumenta com o aumento da RVS (Esper e Pinsky, 2014). Portanto, alterações na pressão de pulso devem ser cuidadosamente interpretadas, uma vez que podem significar mudanças no fluxo sanguíneo (VS), bem como modificações na resistência / complacência arterial.

A porção descendente da onda de pressão arterial representa a resistência que a árvore arterial oferece para manter a pressão arterial após o final da sístole. Quando o VS é constante, mudanças na resistência vascular irão se manifestar como alterações na porção descendente da onda de pressão arterial. Uma descida abrupta geralmente está associada a um tônus vascular diminuído, como nos casos de vasodilatação e sepse, representando baixa resistência ao fluxo sanguíneo (Esper e Pinsky, 2014).

Análise de contorno de pulso

Levando-se em consideração os componentes da onda de pressão arterial e a sua relação com o VS, foi proposto o cálculo do DC através da análise do contorno de pulso (DC_{ACP}). A análise de contorno de pulso foi descrita primeiramente no início do século XX, sendo baseada na hipótese de que o VS seria proporcional à porção sistólica da onda de pressão arterial. A estimativa do DC_{ACP} utiliza a onda de pressão arterial como dado de entrada para representar a circulação sistêmica e predizer o fluxo instantaneamente, sendo obtida através de uma artéria central ou periférica, e não diretamente da aorta (Berton e Cholley, 2002; Litton e Morgan, 2012).

Otto Frank descreveu o modelo de Windkessel, em 1899, sendo este a base para a estimativa do VS a cada batimento cardíaco utilizado no método de análise de contorno de pulso (Sagawa, Lie e Schaefer, 1990; Skowno e Broadhead, 2008). Este modelo assume que um dado volume de sangue que entra em um vaso de comprimento infinito deve ser igual ao volume que sai do vaso durante o período da contração cardíaca (conservação de massa) e que a complacência de um vaso afeta o fluxo através dele. Durante a sístole o vaso se expande para acomodar o sangue que passaria através dele devido ao aumento de pressão. Já durante a diástole, esse mesmo vaso ejeta o sangue que ficou armazenado durante a sístole devido ao aumento de pressão intravascular. A aorta agiria como um capacitor e as arteríolas como resistores, sendo este mecanismo conhecido como modelo de Windkessel de dois elementos. O VS seria representado pela soma do fluxo sanguíneo sistólico mais o fluxo sanguíneo diastólico (Thiele e Durieux, 2011; Porhomayon *et al.*, 2012; Thiele, Bartels e Gan, 2015).

No entanto, esta abordagem não leva em consideração o fluxo sanguíneo retrógrado, a formação de ondas reflexas de pressão arterial e assume que a RVS seria constante durante todo o ciclo cardíaco e que poderia ser estimada através de mudanças no

formato da curva de pressão (Thiele e Durieux, 2011). Alterações no formato da onda de pressão arterial podem ser resultantes de redução na contratilidade cardíaca, e não apenas de alterações na RVS, podendo promover interpretações errôneas durante a utilização deste modelo de dois elementos (Thiele e Durieux, 2011).

Portanto, o cálculo do DC_{ACP} é mais complexo, visto que a relação entre a pressão e o fluxo aórticos não depende apenas da RVS, mas também da impedância e complacência aórticas. A onda de pressão é resultante da interação entre o VS e as características mecânicas da árvore arterial, representadas pelos parâmetros de complacência vascular, impedância aórtica e RVS do indivíduo. Portanto, durante o desenvolvimento de algoritmos para estimativa do DC_{ACP} estes parâmetros precisaram ser incorporados e estimados, visto que a RVS isolada não é a única responsável pelo formato da onda de pressão arterial (Litton e Morgan, 2012; Esper e Pinsky, 2014).

A RVS representa a resistência ao movimento anterógrado longitudinal, enquanto a complacência arterial permite a acomodação transversal, resultando em um aumento da pressão arterial durante a sístole. Portanto, o VS ou o DC poderiam ser calculados através da onda de pressão arterial quando a complacência arterial e a RVS forem conhecidas. Com este intuito, algoritmos cada vez mais complexos foram desenvolvidos tentando estimar a impedância, a complacência e a resistência arteriais centrais. No entanto, estes fatores não são lineares e são dependentes de variações intraindividuais e interindividuais, fazendo com que a relação entre a pressão arterial e o VS seja indireta (Berton e Cholley, 2002; Skowno e Broadhead, 2008; Alhashemi, Cecconi e Hofer, 2011; Montenij, De Waal e Buhre, 2011; Litton e Morgan, 2012; Chamos *et al.*, 2013; Esper e Pinsky, 2014).

Em 1983, Wesseling e colaboradores desenvolveram um algoritmo que levava em consideração a impedância arterial, tornando possível calcular o VS do ventrículo esquerdo integralizando a área sob a porção sistólica da curva de pressão arterial (Wesseling *et al.*, 1983; Wesseling *et al.*, 1993; Godje *et al.*, 2002; Thiele e Durieux, 2011; Litton e Morgan, 2012; Chamos *et al.*, 2013). Através do algoritmo de Wesseling, o VS pôde ser calculado através da área sob a porção sistólica da onda de pressão arterial dividida pela impedância aórtica, sendo esta a primeira versão de algoritmo disponível para estimativa do DC:

$$VS = \frac{A_{sis}}{Z_{Ao}}$$

Onde: VS: volume sistólico; A_{sis} : área sob a porção sistólica da onda de pressão arterial; Z_{A0} : impedância aórtica.

A impedância aórtica está relacionada à soma de fatores de resistência ao fluxo sistólico pulsátil (pressão/fluxo). A impedância seria uma variante da RVS corrigida através da PAM e FC. Já a complacência refere-se à distensão em relação a um dado volume. O grau de amortecimento da onda de pressão depende, portanto, da impedância e da complacência arterial. A partir daí, o algoritmo modificado de Wesseling, mais complexo, foi desenvolvido. Este algoritmo foi utilizado para calcular a impedância aórtica e a sua relação com o fluxo (Wesseling *et al.*, 1993; Gödje *et al.*, 1998; Thiele e Durieux, 2011; Litton e Morgan, 2012; Esper e Pinsky, 2014), levando em consideração a oposição ao fluxo pulsátil (impedância característica), mudança no volume aórtico para uma dada pressão de distensão (complacência de Windkessel) e resistência arterial periférica (modelo de Windkessel de três elementos).

As artérias funcionariam como capacitores, pois acomodam uma quantidade importante de sangue, possuindo uma impedância característica para uma dada mudança de volume. O modelo modificado de Wesseling assume que a impedância e a complacência poderiam ser estimadas através da calibração inicial com dados específicos do paciente e da incorporação dos valores de pressão arterial, levando em consideração a idade, FC, PAM e formato da onda de pressão arterial de cada indivíduo para determinação dos seus elementos componentes (Thiele e Durieux, 2011; Litton e Morgan, 2012; Esper e Pinsky, 2014).

Durante a sístole existe uma acomodação do sangue ejetado na aorta, sendo que menos sangue deixa a aorta em relação ao que foi ejetado pelo ventrículo esquerdo. Durante a diástole seguinte, o restante do sangue na aorta continua a fluir para os vasos arteriais, impulsionado por um fluxo ditado pela complacência aórtica, pela RVS e pela pressão arterial (efeito de Windkessel), sendo que a porção descendente da onda de pressão arterial após o nó dicrótico representa esse fluxo sanguíneo durante a diástole (Gödje *et al.*, 1998; Godje *et al.*, 2002; Esper e Pinsky, 2014). Visto que a complacência aórtica difere em cada paciente e durante cada situação hemodinâmica, faz-se necessária uma calibração inicial através da técnica de termodiluição transpulmonar para sua determinação (Wesseling *et al.*, 1983; Godje *et al.*, 2002; Esper e Pinsky, 2014), sendo esta a fórmula empregada na primeira versão do software PiCCO®:

$$DC = FC \cdot \frac{A_{sis}}{Z_{Ao}} \quad e \quad Z_{Ao} = \frac{VS_{ACP}}{VS_{TP}}$$

Onde: A_{sis} : área sob a porção sistólica da onda de pressão arterial; Z_{Ao} : impedância aórtica; VS_{ACP} : volume sistólico estimado pela análise de contorno de pulso não calibrada; VS_{TP} : volume sistólico baseado na termodiluição transpulmonar.

A RVS é calculada através do DC_{TP} e da PAM mensurados:

$$RVS = \frac{PAM}{DC_{TP}}$$

O tempo de declínio exponencial da curva de pressão arterial durante a fase diastólica passiva é mensurado e a complacência aórtica (Ca) é calculada, sendo derivada da RVS e do formato da porção diastólica da onda de pressão arterial (Montenij, De Waal e Buhre, 2011; Litton e Morgan, 2012):

$$Ca = \frac{\text{tempo de declínio exponencial}}{RVS}$$

A última versão do software PiCCO® leva em consideração o verdadeiro formato da onda de pressão arterial (dP/dt), além da área sob a porção sistólica da curva de pressão arterial, a complacência aórtica individual (determinada através da análise da onda de pressão arterial após o nó dicrótico) e a RVS. Assim a complacência foi introduzida na fórmula como uma variável dinâmica que se altera ao longo do tempo (Godje *et al.*, 2002; Montenij, De Waal e Buhre, 2011; Thiele e Durieux, 2011; Litton e Morgan, 2012; Esper e Pinsky, 2014; Thiele, Bartels e Gan, 2015). Durante a calibração através da DC_{TP} um fator de calibração paciente específico (cal) é obtido e o DC_{ACP} pode então ser continuamente estimado (Figura 4):

$$DC_{ACP} = cal \cdot FC \cdot \int_{sístole} \left(\frac{P(t)}{RVS} + C(p) \cdot \frac{dP}{dt} \right) dt$$

Onde: DC_{ACP} : débito cardíaco estimado através da análise de contorno de pulso; cal : fator de calibração paciente específico determinado pela DC_{TP} ; FC : frequência cardíaca; $\int_{sístole}$: Integral da porção sistólica da curva de pressão arterial; $P(t)$: mudança de pressão ao longo do tempo; RVS : resistência vascular sistêmica (PAM/DC_{TP}); $P(t)/RVS$: área sob a porção sistólica curva de pressão arterial; $C(p)$: complacência aórtica; dP/dt : taxa de mudança de pressão em função do tempo (formato da onda de pressão arterial).

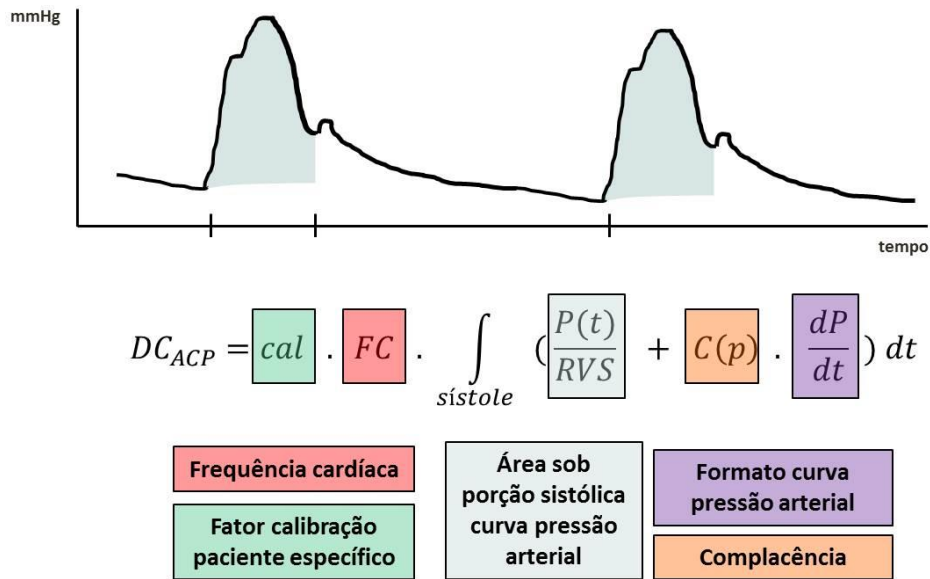


Figura 4: Análise de contorno de pulso e seus componentes. Adaptado (Gödjé *et al.*, 2002)

No entanto, a utilização do dP/dt periférico como estimativa do dP/dt ventricular para avaliação da contratilidade do miocárdio é sujeita a erros, pois o dP/dt ventricular ocorre antes da abertura da válvula aórtica, sendo dependente da pré-carga, além de outras variáveis hemodinâmicas (Thiele e Durieux, 2011).

Para ser utilizado clinicamente, o equipamento deve ser capaz de analisar a porção sistólica da onda de PA, sendo o VS proporcional à amplitude da onda de PA, de estimar a complacência arterial levando em consideração o tônus arterial e de estimar a pressão aórtica baseado na pressão de pulso periférica, levando em consideração o fenômeno de amplificação distal da onda de pressão arterial (Esper e Pinsky, 2014).

O modelo de representação da circulação sistêmica varia de acordo com o fabricante. O sistema PiCCO[®] utiliza a análise de contorno de pulso baseada no algoritmo de modificado de Wesseling (baseado no modelo de Windkessel de três elementos: resistência, complacência e impedância) para cálculo do DC. O DC_{ACP} é estimado através da área sob a porção sistólica da onda de pressão arterial dividida pela complacência aórtica, levando em consideração a posição do nó dicrótico. A calibração visa estimar a complacência arterial, bem como a RVS, que neste caso é calculada como a PAM dividida pelo DC_{TP} (Goedje *et al.*, 1999; Esper e Pinsky, 2014). Definindo um valor de referência para a RVS (relação entre a PAM e fluxo sistêmico médio), esta calibração permite que o software calcule mais precisamente os demais parâmetros que representam as propriedades mecânicas das artérias.

Os valores iniciais para estes parâmetros são definidos através da idade, sexo do paciente, através do formato da onda de pressão arterial e através da calibração inicial realizada através da técnica de DC_{TP} (Berton e Cholley, 2002).

Desvantagens e limitações da análise de contorno pulso

A técnica de análise de contorno de pulso depende de um traçado ideal de pressão arterial, sendo que alterações neste traçado podem resultar em erros durante o cálculo do DC. A onda de pressão arterial deve ser puramente refletiva do VS. Portanto, para a correta mensuração do DC, um sinal de pressão arterial livre de interferências deve ser obtido. O sistema de monitoração da pressão arterial deve ser conferido para evitar a presença de bolhas e tubulações excessivamente longas ou curtas. O teste da onda quadrada deve ser realizado para verificar a ocorrência de alterações no traçado de pressão arterial, evitando o abafamento (“*overdamping*”) e hiper-ressonância (“*underdamping*”) do sistema transdutor-tubulação-cateter arterial (McGhee & Bridges, 2002).

A mensuração do DC_{ACP} também pode estar sujeita a erros devido ao local de inserção do cateter arterial, uma vez que sítios de punção mais periféricos resultam em diferenças na pressão de pulso e na localização do nó dicrotótico, fatores que podem influenciar a área sob a porção sistólica da onda de pressão arterial utilizada no cálculo do DC_{ACP} (Esper e Pinsky, 2014). Comparativamente à pressão de pulso observada na aorta, a pressão de pulso tende a se elevar em artérias mais periféricas devido à elevação da PAS causada pelo fenômeno de reflexão da onda de pressão arterial (O'Rourke e Yaginuma, 1984; Pauca et al, 1992). Além disto, o nó dicrotótico tende a se situar mais próximo ao final da diástole nas artérias periféricas (O'Rourke e Yaginuma, 1984; Pauca et al., 1992).

A acurácia dos valores de DC_{ACP} é influenciada pela complacência vascular, impedância aórtica e RVS. Os softwares de segunda geração incluíram as questões relativas a diferenças individuais na complacência aórtica, analisando o formato da onda de pressão arterial e a área da porção sistólica, em teoria minimizando a ocorrência deste tipo de erro (Lee, Cohn e Ranasinghe, 2011). Em teoria, o processo de calibração inicial, que determina a impedância aórtica individual, precisa ser repetido no mínimo a cada oito horas. No entanto, em situações de instabilidade hemodinâmica esta calibração precisa ser realizada de forma mais frequente (Alhashemi, Cecconi e Hofer, 2011; Montenij, De Waal e Buhre, 2011).

Apesar de a inserção de um cateter arterial central ser considerada um procedimento invasivo, a segurança durante a utilização do cateter de termodiluição transpulmonar para monitorização hemodinâmica avançada foi evidenciada em um estudo desenvolvido em humanos (Belda *et al.*, 2011), onde não foi observado nenhum episódio de sangramento importante (acima de 50 mL). No entanto, complicações como pequenos hematomas localizados após a inserção (4,5%) e remoção (1,2%) do cateter, sangramento durante a inserção (3,3%) ou após a remoção do cateter (3,5%), inflamação (2%) e infecção (0,78%) foram observadas. Isquemia (0,4%), perda de pulso (0,4%) e trombose femoral (0,2%) foram consideradas ocorrências raras e transitórias (Belda *et al.*, 2011).

Influência da instabilidade hemodinâmica na análise de contorno de pulso

A maioria dos pacientes que necessitam de monitorização hemodinâmica avançada apresentam estados de instabilidade circulatória. A técnica de DC_{ACP} apresenta como vantagens a mensuração contínua do DC, batimento a batimento, sem necessidade de injeções de indicadores térmicos e, teoricamente, sem a necessidade de recalibração frequente. No entanto, valores erráticos de DC_{ACP} podem ser observados durante a ocorrência de arritmias, doença vascular periférica severa, regurgitação de válvula aórtica, vasoconstrição e vasodilatação (Montenij, De Waal e Buhre, 2011; Litton e Morgan, 2012).

A posição do nó dicrótico define o fim da porção sistólica da onda de pressão arterial. Em situações nas quais são observadas alterações no tônus vascular ocorrem mudanças no formato da curva de pressão arterial que poderiam interferir diretamente nos valores de DC_{ACP} . Portanto, a determinação da influência de estados de vasodilatação e vasoconstrição durante a mensuração do DC_{ACP} poderia evidenciar a necessidade de recalibração durante estas situações que ocorrem rotineiramente durante a monitorização de pacientes gravemente enfermos.

2.2. Análises estatísticas para estudos de comparação entre técnicas de mensuração de débito cardíaco

Definições gerais

Devido à diversidade de monitores disponíveis para mensuração do DC em pacientes graves, uma série de estudos comparando diferentes monitores de DC vem sendo publicados, tanto na área médica (Sakka, Reinhart e Meier-Hellmann, 1999; Della Rocca *et al.*, 2002; Østergaard *et al.*, 2006), como em veterinária (Ruperez *et al.*, 2004; Kutter *et al.*, 2015a; Kutter *et al.*, 2015b). Entretanto, alguns fatores devem ser considerados para a análise estatística destes estudos comparativos, objetivando determinar se o método de mensuração do DC é aceitável ou não para uso clínico. Além disso, os estudos comparando diferentes tecnologias de mensuração do DC utilizam terminologia específica, que pode resultar em confusão durante a interpretação do seu significado. Para padronização, nesta revisão serão usadas as seguintes definições, baseadas nas definições do “*International Bureau of Weights and Measures*” (Squara, Imhoff e Cecconi, 2015):

Quantidade: Propriedade caracterizada por uma dimensão, uma unidade e um valor.

Valor real: quantidade única determinada em um tempo específico, sendo sempre desconhecida.

Acurácia: Proximidade da concordância entre um valor medido e o valor real, que pode ser avaliada através do erro mensurado. Acurácia qualifica uma única medida.

Verdade (“trueness”): Proximidade da concordância entre a média de replicatas infinitas medidas e o valor real ou de referência, avaliada através do *erro de mensuração sistemático* estimado através do “*bias*” (valor médio mensurado – valor real). A verdade é necessariamente derivada de medidas repetidas.

Precisão: Proximidade da concordância entre medidas replicadas obtidas pelo mesmo equipamento durante condições específicas, avaliada através do *erro de mensuração aleatório* (desvio padrão, coeficiente de variação). A precisão é necessariamente derivada de medidas repetidas.

Erro mensurado: Quantidade do valor medido menos a quantidade do valor. O erro mensurado pode ser *sistemático* (“*bias*”), qualificando a inverdade, ou *aleatório*, qualificando a imprecisão.

Erro de mensuração sistemático: Componente do erro mensurado que permanece constante durante mensurações em replicata ou varia de forma previsível, sendo estimado através do “*bias*”.

Erro de mensuração aleatório: Componente do erro mensurado que varia de maneira imprevisível, sendo estimado através do *desvio padrão* e coeficiente de variação.

Repetibilidade: Precisão durante as mesmas condições de mensuração e durante um curto período de tempo, sendo estimada através do desvio padrão e coeficiente de variação.

Reprodutibilidade: Precisão durante condições diferentes de mensuração, sendo estimada através do desvio padrão e coeficiente de variação.

Incerteza: Parâmetro que caracteriza a dispersão da quantidade do valor sendo baseada na informação utilizada, sendo avaliada através do desvio padrão e coeficiente de variação.

Análise da concordância entre dois métodos

Quando um novo método de mensuração do DC é introduzido para uso clínico, além de vantagens óbvias como menor invasividade, menor custo e maior praticidade, o mesmo deve apresentar valores de DC no mínimo semelhantes ao método referência. A comparação entre o método referência (padrão ouro clínico) e o método a ser instituído deve informar se o método testado apresenta o grau desejável de concordância com o método de referência. Além da concordância, método testado deve possuir boa habilidade em detectar mudanças no parâmetro, suportando a recomendação para a sua utilização clínica.

Até meados da década de 80, as técnicas de mensuração de DC eram comparadas apenas através de análises de regressão e correlação. No entanto, além de não levarem em conta a magnitude e direção das mudanças observadas na variável medida, estes métodos não demonstram a real concordância entre os métodos avaliados, bem como não demonstram as habilidades em rastrear tendências. Após a publicação de Bland e Altman (Bland e Altman,

1986), a concordância entre métodos (método testado *versus* método de referência) passou a ser avaliada de forma mais adequada. No entanto, a análise de Bland-Altman também não fornece informações completas a respeito da habilidade do método testado em detectar mudanças reais nos valores de DC ao longo do tempo, bem como sobre a direção (aumento ou diminuição) desta mudança (Critchley, Lee e Ho, 2010; Critchley, Yang e Lee, 2011). Mais recentemente, as metodologias de *análise gráfica em quatro quadrantes* (“*four quadrant plot analysis*”) e de *análise gráfica em coordenadas polares* (“*polar plot analysis*”) foram introduzidas com o intuito de estudar a habilidade do método teste em detectar variações do DC (Critchley, Lee e Ho, 2010; Critchley, Yang e Lee, 2011).

Análise de Bland-Altman

Até meados da década de 80, as análises de correlação como forma de comparação entre métodos eram obtidas através da representação de todos os dados em um gráfico simples, com as medidas obtidas por cada método representadas em cada um dos eixos X e Y. A reta de regressão linear seria então definida e o *coeficiente de correlação* (r) calculado. No entanto, uma elevada correlação entre dois métodos de mensuração não necessariamente representa uma boa concordância entre os mesmos, pois: 1) o coeficiente de correlação mede apenas quão forte é a relação entre duas variáveis. A correlação será perfeita ($r = 1,0$) se todos os pontos estiverem posicionados na linha de igualdade; 2) mudanças de escala não afetam a correlação, no entanto, podem alterar a concordância; 3) a correlação depende do intervalo da quantidade real da amostra. Se este intervalo for largo, a correlação será maior do que se o intervalo for estreito; 4) dados que apresentam concordância ruim podem apresentar boa correlação (Bland e Altman, 1986).

A mensuração da concordância através do método de Bland-Altman tem como objetivo determinar em quanto o método testado difere do método padrão durante a mensuração de uma determinada variável. O novo método poderá substituir ou ser intercambiável com o método padrão se estas diferenças não forem clinicamente significativas, visando à tomada de decisões. A diferença (“*bias*”) entre os métodos é representada graficamente no eixo Y e a média entre os métodos, correspondente a diferença, é representada graficamente no eixo X. Como o valor real do parâmetro não é conhecido, a média entre os valores mensurados pelos dois métodos seria a melhor estimativa possível a

ser representada no eixo X, permitindo verificar a relação entre o erro de mensuração (eixo Y) e a estimativa do valor real da variável (eixo X), no caso o DC (Bland e Altman, 1986).

Com base na análise de Bland-Altman, a concordância entre dois métodos é avaliada calculando-se o viés (“*bias*”), estimado através da *média das diferenças* e do *desvio padrão das diferenças* (*sd*). Assumindo-se uma curva de distribuição Gaussiana, espera-se que 95% das diferenças estejam situadas no intervalo compreendido pela *média das diferenças* (μ) $\pm 1,96$ *sd* (intervalo conhecido como *limites de concordância*). Caso as diferenças situadas dentro dos limites de concordância não sejam relevantes do ponto de vista clínico, o método testado poderia ser utilizado de forma intercambiável com o método de referência (Bland e Altman, 1986). *Limites de concordância* largos determinam uma concordância pobre, demonstrando que o método testado apresentaria uma diferença muito grande em relação ao método padrão. Entretanto, os *limites de concordância* nos diferentes estudos comparando métodos de mensuração de DC podem sofrer a influência do valor real do DC no qual as diferenças entre métodos foram obtidas. Como ilustração, o *limite de concordância* de -0,5 a 0,5 L/min durante estados hiperdinâmicos (estimativa do DC real = 10 L/min) denota uma concordância excelente entre métodos. Porém, este mesmo limite (-0,5 a 0,5 L/min) denota concordância pobre em estados hipodinâmicos severos (estimativa do DC real DC = 1,0 L/min).

Durante a avaliação da concordância entre duas técnicas de mensuração do DC através do método de Bland-Altman, o termo *acurácia*, empregado isoladamente, refere-se a quão próximas ao valor real de interesse as medidas obtidas se encontram. Já o termo *precisão* refere-se a quão próximo ou similar mensurações repetidas do mesmo parâmetro são entre si, indicando o grau de variabilidade de um método (Hartnack, 2014). Um método pode ser preciso, sem, no entanto, apresentar acurácia durante suas mensurações.

Repetibilidade: A repetibilidade é uma característica importante a ser avaliada em estudos comparando dois métodos, pois determina qual é o limite de concordância possível entre os mesmos. O melhor método de determinação da repetibilidade é a aferição de medidas repetidas no mesmo indivíduo. Calcula-se então a média das diferenças e o desvio padrão das diferenças. Espera-se que a média das diferenças seja zero, uma vez que o mesmo método é utilizado e 95% das diferenças estão teoricamente localizadas dentro dos limites de concordância. O desvio padrão das diferenças é então calculado através da raiz quadrada da

soma das diferenças elevadas ao quadrado, dividido pelo número de medidas. No entanto, para mais de duas medidas realizadas, o cálculo seria mais complexo (Bland e Altman, 1986).

$$\text{Desvio padrão da diferenças} = \sqrt{\frac{sd_1^2 + sd_2^2}{n}}$$

Mensurando a concordância através de medidas repetidas: A maioria dos estudos incorpora em seu desenho experimental a realização de medidas repetidas em um mesmo indivíduo. Entretanto, este fato que vêm sendo ignorado com frequência por inúmeros pesquisadores que utilizam a análise de Bland-Altman para medidas únicas, quando, na realidade, foram realizadas medidas múltiplas em cada indivíduo. O problema em utilizar a análise de Bland-Altman clássica (para medidas únicas) é que a estrutura inerente aos dados de medidas repetidas da mesma amostra não é considerada. Medidas repetidas não são independentes, mas sim correlacionadas quando realizadas em um mesmo indivíduo.

Para a utilização do método de Bland-Altman clássico alguns requisitos devem ser cumpridos: diferença ente métodos (“bias”) constante, variabilidade constante, normalidade das diferenças e independência dos valores, usando mensurações de pares únicos e não replicatas (Hartnack, 2014). Caso medidas repetidas sejam utilizadas, a *análise de Bland-Altman para medidas múltiplas no mesmo indivíduo* é recomendada, levando em consideração a variância individual, assumindo que a diferença média entre as replicatas é zero ou que medidas subsequentes não diferem das que as precedem (Bland e Altman, 2007; Hartnack, 2014).

Infelizmente, tanto para medidas repetidas, como para medidas únicas no mesmo indivíduo, não é incomum que as diferenças entre os métodos, representadas graficamente no eixo Y, se modifiquem a medida que a estimativa do valor real (eixo X) aumenta ou diminui, gerando dificuldades de interpretação. Neste caso, a representação gráfica das diferenças de acordo com a magnitude da estimativa valor real (exemplo, DC médio = 10 L/min *versus* DC médio = 1 L/min), pode simplificar a interpretação dos gráficos de Bland-Altman.

Caso medidas repetidas sejam incorporadas no desenho experimental, a média de cada método em cada indivíduo deve ser calculada e estes pares de médias devem ser utilizados para comparar os dois métodos utilizando a análise de Bland-Altman para medidas múltiplas. A estimativa da média das diferenças não será afetada, no entanto, a estimativa do

desvio padrão das diferenças poderá ser menor caso a correção não seja realizada devido à exclusão do efeito do erro de medidas repetidas (Bland e Altman, 1986).

O método de Bland-Altman para medidas múltiplas possui o intuito de remover efeitos de agrupamento de dados causados pelas medidas repetidas, o que poderia promover limites de concordância mais estreitos (Hartnack, 2014). O cálculo utilizando a média das medidas repetidas ao invés de usar as medidas individuais poderia ocasionar equívocos sobre a concordância entre os dois métodos, pois os valores médios poderiam superestimar a precisão dos dois métodos comparados. Porém, para o cálculo da precisão metodológica, a realização de medidas repetidas é necessária, sendo, portanto, recomendada (Hartnack, 2014).

O princípio dos limites de concordância é verificar a diferença média entre os métodos levando em consideração a variabilidade dessas diferenças entre os indivíduos. Para isso, devemos assumir que a diferença entre os métodos é estável durante o intervalo de mensurações (Bland e Altman, 2007). A quantidade de medidas pareadas a serem realizadas depende dos valores que estão sendo estudados. Quando o valor mensurado é constante, não são necessárias medidas repetidas iguais para os dois métodos. No entanto, quando são aferidos valores que variam, ou valores que são instáveis, como pressão arterial ou DC, o mesmo número de medidas repetidas para ambos os métodos se faz necessário. O ponto principal deste tipo de análise é que as medidas repetidas de um método em um mesmo indivíduo estarão espalhadas ao redor do valor médio de todas as observações possíveis por aquele método, que será considerado o valor real para aquele indivíduo (Bland e Altman, 2007).

Método onde o valor real varia: O objetivo é calcular a média das diferenças e o desvio padrão das diferenças sobre a média. Para tanto, duas variâncias precisam ser estimadas: a variância para diferenças repetidas entre os dois métodos no mesmo indivíduo e a variância das diferenças entre as médias dos dois métodos entre os indivíduos. A diferença observada seria, portanto, a soma da diferença média (“*bias*”), do efeito aleatório entre os indivíduos (heterogeneidade) e do erro aleatório intraindivíduo. A variação intraindivíduo é assumida como constante e as observações no mesmo indivíduo são consideradas independentes. A variância para diferenças obtidas entre pares de medidas em indivíduos diferentes é encontrada através da soma das variâncias intraindivíduo e interindivíduo (Bland e Altman, 2007).

O método de Bland-Altman ainda é o método mais utilizado para avaliação de equipamentos para mensuração do DC, representado através de um gráfico que fornece as seguintes informações (Bland e Altman, 1986; Critchley e Critchley, 1999; Marik, 2013; Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015):

1) *Média das diferenças* (μ) no eixo Y, que representa a estimativa da *acurácia da concordância* entre os métodos estudados;

2) $DC_{\text{médio}}$ (DC do método testado + DC do método de referência / 2) no eixo X, que representa a estimativa do valor real de DC;

3) *Limites de concordância* no eixo Y ($\mu \pm 1,96 \text{ sd}$, ou seja, 95% dos limites de confiança) que representa a estimativa da *precisão da concordância* (PDC) entre os métodos estudados.

Erro percentual como parâmetro de comparação entre estudos avaliando o desempenho de monitores de débito cardíaco

A literatura é profusa em estudos avaliando a concordância entre métodos alternativos e os métodos de referência para mensuração do DC. Entretanto, a comparação direta entre os *limites de concordância* reportados nestes estudos, visando determinar qual monitor de DC apresentaria melhor PDC, pode ser inadequada, uma vez que os *limites de concordância* apresentam diferentes interpretações em função de variações na estimativa do valor real de DC (Tibballs *et al.*, 1992; Critchley e Critchley, 1999). Portanto, o *erro percentual* vem sendo recomendado no lugar dos *limites de concordância* para comparar a PDC de estudos avaliando métodos de mensuração do DC (Tibballs *et al.*, 1992; Critchley e Critchley, 1999; Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015). O *erro percentual* é calculado como 1,96 vezes o desvio padrão da *média das diferenças* dividido pelo $DC_{\text{médio}}$ (Critchley e Critchley, 1999).

$$\text{Erro percentual} = \frac{1,96 \cdot sd_{\text{diferenças}}}{DC_{\text{médio}}}$$

O *erro percentual* reflete mais adequadamente a PDC do que os *limites de concordância* por incorporar no seu cálculo a estimativa do DC real (valor correspondente ao $DC_{\text{médio}}$). Tomando-se a ilustração citada anteriormente nesta revisão, *limites de concordância*

semelhantes reportados por 2 estudos poderiam sugerir que a *PDC* seria semelhante e que, portanto, não haveria preferência entre um método alternativo em relação ao outro. Entretanto, caso o $DC_{\text{médio}}$ no estudo A fosse de 1 L/min e de 10 L/min no estudo B, o *erro percentual* seria substancialmente maior no primeiro caso (50% versus 10%) e, portanto, o monitor de DC do estudo B apresentaria *PDC* superior e seria mais adequado para uso clínico que o monitor A.

$$\text{Erro percentual (estudo A)} = \frac{0,5 \text{ L/min } (1,96 \text{ } sd_{\text{diferenças}})}{1,0 \text{ L/min } (DC_{\text{médio}})} \cdot 100 = 50\%$$

$$\text{Erro percentual (estudo B)} = \frac{0,5 \text{ L/min } (1,96 \text{ } sd_{\text{diferenças}})}{5,0 \text{ L/min } (DC_{\text{médio}})} \cdot 100 = 10\%$$

Critchley e Critchley (1999) sugerem que o *erro percentual* seja calculado para cada grupo de dados e não para todos os dados agrupados, visto que a análise de Bland-Altman falha em determinar a relação entre a magnitude dos valores obtidos de DC e o erro observado. Portanto, os resultados de um estudo de comparação entre métodos de mensuração de DC devem ser apresentados como $DC_{\text{médio}}$, *média das diferenças* (“*bias*”), *limites de concordância* (95% limites de confiança) e *erro percentual* ($1,96 \text{ } sd / DC_{\text{médio}}$), e a comparação da *PDC* entre estudos deve ser baseada no *erro percentual*, e não nos *limites de concordância*, a menos que o $DC_{\text{médio}}$ seja semelhante entre os estudos (Critchley e Critchley, 1999).

Erro percentual como critério de aceitação ou rejeição do método testado

Para determinar os *limites de concordância* aceitáveis, o *limite de precisão* (erros dos dois métodos combinados), o desvio padrão (*sd*) e o cálculo da variância (sd^2) de cada técnica empregada devem ser levados em consideração. O *limite de precisão*, ou *erro percentual aceitável*, poderia ser então estimado como a raiz quadrada da soma das variâncias de cada técnica, através da fórmula (Critchley e Critchley, 1999):

$$\text{Erro percentual} = sd_{1+2} = \sqrt{sd_1^2 + sd_2^2}$$

Onde sd_1^2 e sd_2^2 representam a variância de cada método estudado.

A literatura reporta que a técnica de termodiluição de artéria pulmonar (método de referência) com medidas únicas para mensuração do DC apresenta um erro (ou precisão) de 22% (Stetz *et al.*, 1982). No caso da utilização de valores médios entre três medidas repetidas (triplicatas), obtém-se maior precisão, com o erro do DC_P sendo reduzido para 13% (Stetz *et al.*, 1982). Baseado na premissa de que o método referência (DC_P) apresenta erro arredondado de 20% e assumindo que o método teste, para ser aceito clinicamente, deve possuir erro (ou precisão) no mínimo semelhante ao método referência, o *erro percentual* seria considerado aceitável quando seus valores fossem menores que 28,3% (ou valores arredondados de 30%), segundo a equação (Stetz et al, 1982; Critchley & Critchley, 1999):

$$\text{Erro percentual aceitável} = \sqrt{20^2 + 20^2} = 28,3\% \text{ (valor arredondado para 30\%)}$$

Isso significa que um método com precisão de 20% somente iria possibilitar a identificação de mudanças de DC maiores que 28,3% com 95% de certeza, sugerindo que uma precisão menor que 10% seria mais adequada (Squara *et al.*, 2009). No entanto, a precisão pode ser melhorada através da realização de medidas repetidas. Visto que o erro padrão da média (SEM) é definido como $\frac{sd}{\sqrt{n}}$, a utilização de medidas repetidas (exemplo: medidas de DC em triplicata) resultaria em uma melhor precisão.

Portanto, o erro percentual máximo de 30% seria inadequado em condições onde são realizadas medidas repetidas de DC, visto que o valor de 30% foi obtido através da precisão de 20% durante medidas únicas de DC_P (Stetz *et al.*, 1982). Durante a realização de medidas em triplicata de DC_P observou-se melhor precisão (13%). Portanto, o limite de *erro percentual aceitável* deveria ser recalculado para medidas em triplicata, como segue:

$$\text{Erro percentual aceitável} = \sqrt{13^2 + 13^2} = 18,4\% \text{ (valor arredondado para 20\%)}$$

No entanto, esta abordagem não é mais recomendada atualmente. O *erro percentual* representa uma estimativa da *precisão da concordância* entre o método teste e o método de referência ($PDC_{TESTE \times REF}$) e não depende apenas da *precisão do método* (PDM), conforme sugerido anteriormente. Portanto, a estimativa da *precisão do método teste* baseada no *erro percentual* e na *precisão do método de referência* resultaria em informações equivocadas que poderiam comprometer os resultados do estudo (Critchley e Critchley, 1999; Cecconi *et al.*, 2009; Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015).

Precisão dos métodos: porque o erro percentual de 30% é inadequado

A análise de Bland-Altman vem sendo a mais utilizada para determinar o nível de concordância entre dois métodos de mensuração do DC. A *média das diferenças* entre métodos, ou “*bias*”, corresponde à estimativa da *acurácia da concordância*. O *desvio padrão das diferenças* representa a *precisão da concordância (PDC)*, sendo o principal resultado da análise de Bland-Altman. Os *limites de concordância* devem, em teoria, corresponder à média das diferenças entre os métodos com 95% de certeza (*média das diferenças* $\pm 1,96$ *sd* das diferenças). Já a *precisão do método (PDM)* é única para cada método estudado, e não deve ser confundida com a *PDC* que descreve a variabilidade entre os métodos. A *PDM* representa o desvio entre mensurações repetidas de um determinado valor real (Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015).

Anteriormente sugeriu-se que a *precisão do método teste (PDM_{TESTE})* deveria ser no mínimo a mesma em comparação a *precisão do método de referência (PDM_{REF})* para definir o critério de sua aceitação clínica (Critchley e Critchley, 1999). A abordagem indicada seria comparar a *PDC_{REFxTESTE}* [ou *erro percentual*, obtido através do gráfico de Bland-Altman ($1,96 \text{ sd} / \text{DC}_{\text{médio}}$)] com a *PDC aceitável* [ou *erro percentual aceitável* estimado a partir da *PDM_{REF}* ($\sqrt{\text{sd}^2 + \text{sd}^2}$)], que seria esperada caso a técnica referência fosse comparada com ela mesma (*PDC_{REFxREF}*). Caso a *PDC_{REFxTESTE}* fosse pior que a *PDC_{REFxREF}* estimada (exemplo: erro percentual calculado $> 30\%$), a conclusão seria que a *PDM_{TESTE}* seria pior que a *PDM_{REF}* e o novo método de mensuração do DC não deveria ser utilizado de forma intercambiável com o método de referência (Critchley e Critchley, 1999; Cecconi *et al.*, 2009; Squara *et al.*, 2009).

Com base no trabalho de Critchley e Critchley (1999), inúmeros estudos comparando métodos de mensuração do DC vêm utilizando o *erro percentual aceitável (PDC_{REFxREF})* de até 30% para aceitação do método teste. Entretanto, esta abordagem pode ser inadequada, pois é baseada na precisão (erro) de medidas únicas de DC_P (20%). Este erro pode ser muito menor caso o método de referência (DC_P) seja obtido a partir de valores médios de medidas repetidas e caso se adote um controle rígido dos fatores que reduzem a variabilidade de medidas repetidas de DC_P (estabilidade cardiovascular, ausência de arritmias, temperatura do injetado constante, administração da solução resfriada na mesma fase do ciclo respiratório, etc) (Cecconi *et al.*, 2009). Reconhecendo os erros de interpretação ocasionados pela adoção indiscriminada do limite único de *erro percentual aceitável* $< 30\%$ para aceitação

do novo método de mensuração do DC, Cecconi e colaboradores (2009) recomendaram a estimativa do *erro percentual aceitável* à partir da determinação “*a priori*” da PDM_{REF} em cada estudo avaliando métodos de mensuração do DC. Esta nova abordagem foi considerada uma melhora da avaliação estatística antes descrita.

No entanto, um estudo mais recente trouxe a tona outras questões que deveriam ser levadas em consideração para a determinação da concordância e precisão em estudos avaliando diferentes métodos de mensuração do DC (Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015). Nesta mais recente abordagem, o critério de aplicação do *erro percentual aceitável* obtido a partir da PDM_{REF} não mais seria válido, devido à impossibilidade de estimar a *PDC aceitável* [ou *erro percentual aceitável* estimado a partir da PDM_{REF} ($\sqrt{sd^2 + sd^2}$)], pois o *erro percentual aceitável* calculado com base apenas na PDM_{REF} não incorporaria a variabilidade geral dos valores de DC do método de referência em relação ao valor de DC real [definida como *verdade* (“*trueness*”)] (Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015).

Nesta nova abordagem, a determinação da PDM_{REF} , bem como da PDM_{TESTE} , específicas para o estudo em questão é sugerida. Além disso, a PDM não seria a única fonte de variabilidade da *PDC* e a variabilidade geral dos dados em relação ao valor real (“*trueness*”) seria um componente de grande importância (Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015).

Na Tabela 1, a seguir, são descritos os critérios mais atuais para comparação entre métodos de mensuração do DC:

Tabela 1: Critérios para comparação entre métodos de mensuração do débito cardíaco.

	Componentes	Forma de avaliação
Acurácia da concordância	Média das diferenças (derivada do método de Bland-Altman)	Diferença (“ <i>bias</i> ”) percentual
Precisão da concordância	sd , sd^2 , CV (derivados do método de Bland-Altman)	Erro percentual
Precisão do método	Erro de mensuração aleatório Relacionado à precisão	sd , sd^2 , CV

Análises de tendências

Apesar de a análise de Bland-Altman determinar quão bem o método testado concorda com o método de referência, esta análise falha em determinar se o método testado está apto a detectar e acompanhar alterações nos valores de DC mensurados pelo método de referência, bem como a sua magnitude (Critchley e Critchley, 1999; Critchley, Lee e Ho, 2010). Para tanto, devem ser utilizadas as diferenças entre medidas consecutivas de DC (ΔDC).

Além disso, a análise de Bland-Altman não é recomendada para análise de tendências através do ΔDC , pois, este tipo de análise possui como pré-requisito a independência das variáveis, podendo ser corrigida apenas para medidas repetidas. Porém, esta correção somente ajusta a precisão de cada medida e não oferece ajuste para as tendências observadas. Durante a análise de tendências, são realizadas medidas repetidas no mesmo indivíduo, promovendo menores desvios padrão e limites de concordância que subestimam a real variabilidade das mensurações (Critchley, Lee e Ho, 2010).

O melhor método estatístico para análise de tendências não está bem definido na literatura. No entanto, recentemente, a *análise gráfica em quatro quadrantes* (“*four quadrant plot analysis*”) e a *análise gráfica em coordenadas polares* (“*polar plot analysis*”) foram métodos recomendados para este fim (Critchley, Lee e Ho, 2010; Critchley, Yang e Lee, 2011).

Gráficos em quatro quadrantes

A *análise gráfica em quatro quadrantes* é baseada em uma análise de regressão e na concordância entre os métodos (Figura 5). Perrino e colaboradores descreveram esta análise pela primeira vez em 1994, realizando a representação dos valores de ΔDC do método testado e do ΔDC do método padrão em um gráfico dividido em quatro quadrantes, estando os valores distribuídos ao redor da linha de identidade ($x = y$). Os principais fatores levados em consideração neste tipo de análise são: 1) a direção das mudanças no DC; 2) a mensuração da concordância (valores de ΔDC do método testado e do método de referência que mudaram na mesma direção); 3) a otimização da concordância através da utilização de uma zona de exclusão de valores de ΔDC que não podem se atribuídos a uma mudança real da variável em questão (Perrino, O'connor e Luther, 1994; Critchley, Lee e Ho, 2010). O posicionamento dos

dados obtidos no gráfico depende do grau de concordância entre as técnicas avaliadas. Os valores posicionados mais periféricamente tendem a ocupar um dos dois quadrantes de concordância (superior direito e inferior esquerdo), enquanto os valores centrais geralmente estão distribuídos aleatoriamente no centro do gráfico. A *taxa de concordância* é então determinada através do número de representações gráficas posicionadas nos quadrantes de concordância, sendo expressa em percentagem do número total de valores obtidos, representando também a direção das mudanças observadas (Critchley, Lee e Ho, 2010).

Os dados posicionados no centro do gráfico correspondem a mudanças discretas do DC e não são capazes de representar a habilidade de detectar tendências, sendo possivelmente determinadas de forma aleatória e imprevisível, representando ruído inerente ao método de mensuração. Portanto, zonas de exclusão centrais foram introduzidas nesta análise para que os dados menos representativos de mudanças reais no DC pudessem ser excluídos. Se houver boa habilidade em detectar tendências os dados não centrais serão concordantes, resultando em uma taxa de concordância elevada, com a maioria dos valores posicionados nos quadrantes de concordância (superior direito e inferior esquerdo). No entanto, a literatura ainda não traz definições claras de quais seriam a taxa de concordância e a zona de exclusão adequadas a serem utilizadas (Critchley, Lee e Ho, 2010).

Definição de habilidade de rastreamento aceitável com base na análise gráfica em quatro quadrantes: Quando a técnica de termodiluição é utilizada como método de referência, Critchley e colaboradores (2010) consideraram valores de ΔDC entre 0,5–1,0 L/min, ou mudanças relativas no DC de até 15%, como zona de exclusão ótima. Após a exclusão da zona central, a *habilidade em detectar tendências* é considerada: 1) *boa*, caso a taxa de concordância seja $> 95\%$; 2) *marginal*, caso a taxa de concordância se situe entre 90–95%; e 3) *pobre*, caso a taxa de concordância esteja abaixo de 90% (Critchley, Yang e Lee, 2011).

Limitações da análise de concordância: Assim como pequenas mudanças no ΔDC não são representativas de reais mudanças no DC, mudanças maiores no ΔDC também não o são, pois geralmente estarão em concordância. Portanto, valores críticos de ΔDC deveriam ser definidos entre 0,5 e 1,0 L/min, ou entre 10% e 20%, onde a habilidade de detectar mudanças no DC seria máxima. Os dados posicionados fora deste intervalo deveriam ser preferencialmente excluídos (Critchley, Lee e Ho, 2010). No entanto, a definição desta faixa também depende do intervalo de DC que foi estudado.

Além disso, a distribuição dos valores de ΔDC também irá afetar a *taxa de concordância*. Se a maioria dos valores de ΔDC for pequena ou grande, haverá um viés de distribuição, que irá subestimar ou superestimar a taxa de concordância, respectivamente. Restringir o intervalo de valores de ΔDC poderia minimizar este problema. No entanto, limitar os dados a uma faixa estreita de valores resulta em não utilização de muitos dados obtidos, reduzindo o tamanho da amostra (Critchley, Lee e Ho, 2010).

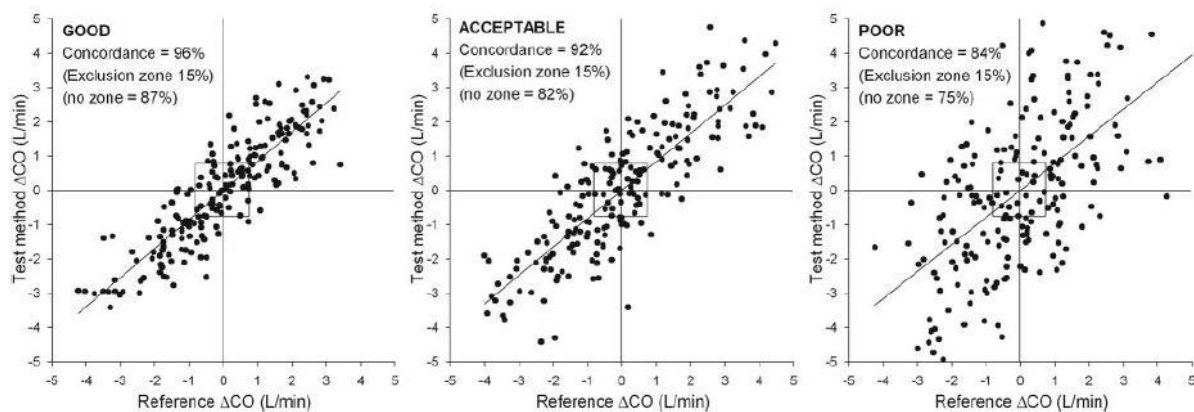


Figura 5: Análise gráfica em quatro quadrantes obtida a partir de simulações de diferenças entre medidas consecutivas de DC (“ ΔCO ”) entre o método testado (“Test method ΔCO ”) e o método de referência (“Reference ΔCO ”) apresentado por Critchley e colaboradores (2010). As taxas de concordância (“concordance”), calculadas como a percentagem de valores localizados nos quadrantes superior direito e inferior esquerdo, são apresentadas em três situações: concordância boa (“good”), aceitável (“acceptable”) e pobre (“poor”). Os dados dentro zona de exclusão ($\Delta CO < 0,75$ L/min) estão demarcados pelos quadrados (Critchley, Lee e Ho, 2010).

Gráficos em coordenadas polares

As mudanças direcionais estimam tendências de mudanças no DC. No entanto, aspectos importantes como a magnitude real da mudança de DC e o grau de concordância não são levados em consideração. A *análise gráfica em quatro quadrantes* representa os valores de ΔDC como um vetor cartesiano (X, Y), possuindo apenas direção (mudança positiva ou negativa) e magnitude. Quando a análise de concordância é baseada na abordagem cartesiana, somente as mudanças direcionais de ΔDC são consideradas. (Critchley, Lee e Ho, 2010; Critchley, Yang e Lee, 2011). Portanto, pequenas mudanças na técnica de referência poderiam concordar com mudanças muito grandes no método testado e vice-versa. Por outro lado, a *análise gráfica em coordenadas polares* admite a utilização de uma faixa de concordância mais seletiva e estreita oferecendo um método mais flexível para determinar a concordância (Critchley, Yang e Lee, 2011).

Portanto, a conversão dessas coordenadas cartesianas em coordenadas polares foi recomendada. Os valores de ΔDC são representados através de um vetor, definido por uma coordenada polar, que possui origem em um ponto central, com características de direção e magnitude das mudanças no ΔDC (Critchley, Lee e Ho, 2010; Critchley, Yang e Lee, 2011). Assim, a concordância (direção da mudança no ΔDC) passa a ser expressa através de um ângulo teta (θ) que o vetor ΔDC faz com a linha de identidade, ou eixo polar ($x = y$). Já a magnitude das mudanças ΔDC é expressa através do raio, ou comprimento do vetor, representada pela distância entre cada ponto e o centro do gráfico polar (Critchley, Lee e Ho, 2010; Critchley, Yang e Lee, 2011).

O comprimento do vetor XY obtido através da *análise gráfica em quatro quadrantes* é a hipotenusa de um triângulo retângulo formado pelos componentes X e Y do ΔDC ($\sqrt{X^2 + Y^2}$). Quando as coordenadas polares são utilizadas, o comprimento do raio é baseado na média dos valores de ΔDC obtidos pelos dois métodos. Além disso, quando a *análise gráfica em quatro quadrantes* é utilizada, a *taxa de concordância* representa apenas a percentagem de dados que apresentaram a mesma direção de mudança. Com a utilização da *análise gráfica em coordenadas polares* existe maior flexibilidade em ajustar o ângulo no qual os dados não estão mais em concordância (Critchley, Yang e Lee, 2011).

A análise de Bland-Altman utiliza a *média das diferenças* (“*bias*”) e os *limites de concordância* para determinar a concordância entre os métodos estudados. Já a *análise gráfica em coordenadas polares* é baseada no *ângulo polar médio* [ou *média das diferenças angulares* (“*mean angular bias*”)] e os *limites radiais de concordância* para determinar a concordância entre os métodos (Critchley, Yang e Lee, 2011).

Na *análise gráfica em coordenadas polares* a linha de identidade é rotacionada 45° no sentido horário para que a mesma coincida com o eixo horizontal, ou eixo polar (0°) e o raio é representado pelo $\Delta DC_{\text{médio}} \left[\frac{(DC_{\text{método testado}} + DC_{\text{método referência}})}{2} \right]$, e não mais pela hipotenusa do triângulo como na *análise gráfica em quatro quadrantes*. Esta rotação não é estritamente necessária, porém facilita a compreensão visual dos dados obtidos. Eixos polares limites de 30° são adicionados, para determinar linhas limítrofes dentro das quais a maioria dos dados deve estar posicionada caso uma boa concordância seja obtida. Além disso, uma zona central de 0,5 L/min é adicionada ao gráfico para demonstrar a região onde se encontram os dados que representam pequenas mudanças no ΔDC (mudanças aleatórias que não refletem uma real variação no parâmetro). Mudanças direcionais positivas e negativas são obtidas

durante a análise, no entanto, a conversão apenas para mudanças positivas é recomendada. A partir daí, são calculados a média e o desvio padrão dos ângulos polares determinados por cada ponto de ΔDC (Critchley, Yang e Lee, 2011).

Conversão para mudanças de direção positivas: As mudanças observadas nos valores de ΔDC podem ser positivas (aumento) ou negativas (diminuição). Porém, a direção desta mudança não é importante para determinar a habilidade em detectar tendências, podendo ser analisadas em conjunto. Portanto, dados que representam mudanças negativas (ângulos polares entre 90° e 270°) são convertidos em dados positivos através de uma rotação de 180° (Critchley, Yang e Lee, 2011) (Figura 6).

Exclusão dos dados centrais: Os pontos centrais representam pequenas mudanças de ΔDC que podem ser resultado de ruídos durante as mensurações ou erros aleatórios, que poderiam atrapalhar a análise de tendências. Critchley e colaboradores recomendam um limite radial de 0,5 L/min para exclusão destes dados centrais. A magnitude das mudanças do ΔDC foi levada em consideração para esta escolha. Os autores utilizaram os valores de $\Delta DC_{\text{médio}}$ $[(X+Y)/2]$ ao invés do vetor cartesiano $(\sqrt{X^2 + Y^2})$, o que faz com que o comprimento do vetor polar (raio) seja em torno de 1,4 vezes menor que o vetor cartesiano. Portanto, o valor limite da zona de exclusão central foi reduzido de 0,5-1,0 L/min, como recomendado anteriormente (Critchley, Lee e Ho, 2010), para 0,5 L/min (Critchley, Yang e Lee, 2011) (Figura 6).

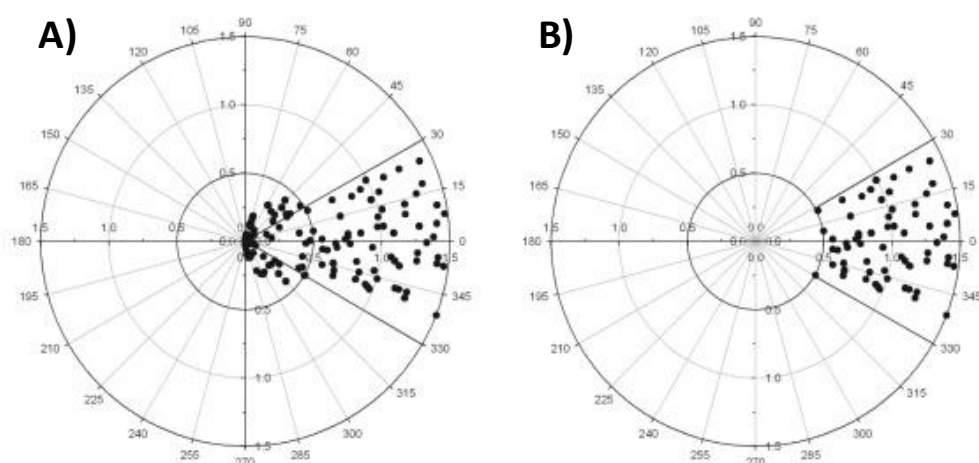


Figura 6: Análise gráfica polar de diferenças entre medidas consecutivas de DC (ΔDC) apresentado por Critchley e colaboradores (2010). Os vetores de ΔDC negativos (entre 90° e 270°) foram rotacionados em 180° para permitir o cálculo do *ângulo polar médio* e dos *limites radiais de concordância*. No gráfico B os vetores de ΔDC localizados dentro da zona de exclusão ($\Delta DC < 0,5$ L/min) foram excluídos (Critchley, Yang e Lee, 2011).

Variáveis empregadas para determinar tendências: Através da *análise gráfica em coordenadas polares* são obtidas as seguintes variáveis: 1) *ângulo polar médio* (ou *média das diferenças angulares*), que representa o ângulo médio entre todos os ângulos polares θ obtidos, após a conversão de todos os dados para o formato positivo; 2) o *desvio padrão do ângulo polar*; 3) os *limites radiais de concordância*, que representam o setor polar que contém 95% dos dados da população, sendo esta uma representação similar aos *limites de concordância* da análise de Bland-Altman.

Cálculo dos limites radiais de concordância: Os *limites radiais de concordância*, calculados como *ângulo polar médio* $\pm 1,96$ *sd*, refletem 95% dos dados da população somente quando o *ângulo polar médio* é pequeno. Portanto, Critchley e colaboradores (2011) sugerem utilizar o cálculo derivado do desvio padrão acima descrito somente quando o ângulo polar médio for menor que $\pm 5^\circ$ (Critchley, Yang e Lee, 2011). Por outro lado, quando os valores de *ângulo polar médio* são $> \pm 5^\circ$, os *limites radiais de concordância* devem ser determinados através do cálculo da taxa de inclusão (proporção de dados que se encontram no setor radial) para diferentes tamanhos de setores radiais ($\pm 5, 10, 15$ graus...), representando graficamente a taxa de inclusão e o tamanho do setor radial e determinando qual o limite radial que incluiria 95% dos dados (Critchley, Yang e Lee, 2011).

Definição de habilidade de rastreamento aceitável com base na análise gráfica em coordenadas polares: Analisando e extraíndo os dados de um estudo de de Wilde e colaboradores (de Wilde *et al.*, 2007), que apresentou seus resultados na forma de *análise gráfica em quatro quadrantes*, Critchley e colaboradores (Critchley, Yang e Lee, 2011) aplicaram os critérios determinados previamente (Critchley, Lee e Ho, 2010) sobre os dados obtidos neste estudo. Além disso, realizaram a *análise gráfica em coordenadas polares* dos dados obtidos com boa habilidade em detectar tendências, e determinaram a partir deste ponto quais seriam os valores de *ângulo polar médio* e *limites radiais de concordância* que corresponderiam a uma boa habilidade em detectar tendências. O estudo de deWilde e colaboradores (2007) resultou em 2 gráficos polares que resultaram em boa habilidade em detectar tendências, correspondendo a valores de *ângulo polar médio* de até $\pm 5^\circ$, *desvio padrão* de até 15° e *limites radiais de concordância* de até $\pm 32^\circ$. Baseado nestes resultados, Critchley e colaboradores definiram como padrão para boa habilidade em rastrear tendências valores de *ângulo polar médio* $< \pm 5^\circ$, *desvio padrão* do ângulo polar $< \pm 15^\circ$ e *limites radiais de concordância* $< \pm 30^\circ$ quando o método de termodiluição é utilizado como referência (Critchley, Yang e Lee, 2011).

Na *análise gráfica em coordenadas polares*, o *ângulo polar médio* reflete a diferença de calibração do método testado em comparação ao método de referência, enquanto os *limites radiais de concordância* são equivalentes aos *limites de concordância* da análise de Bland-Altman. Quando a calibração do método testado coincide com o método de referência, o *ângulo polar médio* estará minimamente desviado do eixo polar. Portanto, considera-se que o método testado possui uma boa calibração quando o ângulo polar médio for $< \pm 5^\circ$ (Critchley, Yang e Lee, 2011).

3. HIPÓTESES E OBJETIVOS

As hipóteses e objetivos formulados durante as Fases I e II do presente estudo foram:

Fase I

Durante a Fase I, formulou-se a hipótese que o DC_{TP} poderia superestimar os valores de DC_P e que o volume de 10 mL de indicador térmico resultaria em melhor concordância e habilidade em detectar tendências entre as técnicas de termodiluição pulmonar e transpulmonar em comparação ao volume de 5 mL. Para testar esta hipótese, objetivou-se determinar a concordância (acurácia e precisão) e a habilidade em detectar tendências entre as técnicas de termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) e de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) durante a administração de diferentes volumes de indicador térmico resfriado (5 mL e 10 mL) em cães.

Fase II

Durante a Fase II, formulou-se a hipótese de que alterações na resistência vascular sistêmica afetariam negativamente a técnica de análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) no que se refere a sua concordância e habilidade em detectar alterações no DC mensurado pela técnica de termodiluição pulmonar (DC_P) em cães. Portanto, o objetivo da Fase II deste estudo foi determinar a concordância (acurácia e precisão) e habilidade em detectar tendências entre o DC_{ACP} e o DC_P durante alterações induzidas na resistência vascular sistêmica em cães.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados oito cães, adultos jovens, da raça Pointer Inglês, 5 machos e 3 fêmeas não castrados, com peso médio de $25 \pm 3,6$ kg (20,8–31,5 kg), provenientes do canil da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. O protocolo experimental foi realizado após aprovação pelo comitê de ética da Unidade (CEEA FMVZ - Unesp 93/2013). Os animais do presente estudo foram adquiridos de centro de criação não especializado em cães de pesquisa, em conformidade com o Artigo 31 da lei estadual número 11.977, de 25 de agosto de 2005, onde: “Excepcionalmente, poderão ser utilizados animais não criados da forma prevista no "caput", quando impossibilitada sua criação em função da espécie animal ou quando o objetivo do estudo assim o exigir.” Portanto, o presente estudo se encontra em conformidade com a lei estadual 11.977, ainda que esta se encontre suspensa devido a ações de institucionalidade (informação do site FAPESP: <http://www.fapesp.br/4478>). A higidez dos cães foi atestada através de exame clínico e testes laboratoriais (hemograma, perfil bioquímico hepático e renal, hemogasometria venosa) dentro dos limites de normalidade para a espécie.

Preparo dos animais

Previamente ao procedimento experimental, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e mantidos com livre acesso à água. Os animais foram posicionados em decúbito lateral e, após tricotomia e antissepsia, foi realizada punção percutânea da veia cefálica com cateter 20G¹ para manutenção do acesso venoso. A fluidoterapia foi instituída com solução de Ringer com lactato de sódio na taxa de 2 mL/kg/h através de bomba de infusão peristáltica². A indução anestésica foi realizada com propofol³, administrado de forma titulada (dose total: $6,0 \pm 1,0$ mg/kg, IV), até que fosse possível a intubação orotraqueal. Imediatamente após a intubação, os animais foram conectados a um circuito circular valvular com reinalação parcial de gases, ajustando-se o fluxo de O₂ para 50 mL/kg/min. O vaporizador calibrado⁴ foi ajustado de forma a manter plano anestésico moderado, de acordo com o julgamento clínico, para possibilitar a preparação dos animais.

¹ BD Insyte®, Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, Minas Gerais, Brasil.

² DigiPump LP8x® Bomba de infusão volumétrica peristáltica, Digicare Animal Health, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Propovan®, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos, Ltda, São Paulo, Brasil.

⁴ Torre de Anestesia Primus™, Dräger Medical Systems, Lübeck, Deutschland.

Um analisador de gases infravermelho⁴ foi conectado à extremidade distal da sonda orotraqueal para amostragem contínua dos gases das vias aéreas (200 mL/min) e determinação das concentrações expiradas de isoflurano (ET_{iso}) e gás carbônico. Durante o procedimento experimental foi realizada ventilação controlada por volume, com volume corrente de 12 mL/kg. A relação inspiração-expiração foi ajustada em 1:2, de forma que os valores de $PaCO_2$ fossem mantidos entre 35 e 45 mmHg.⁵ A fração inspirada de oxigênio foi ajustada em 60%. Um sensor de temperatura foi introduzido no esôfago de forma que sua extremidade distal estivesse posicionada no segmento torácico durante a preparação dos animais. A mensuração da frequência cardíaca (FC) foi realizada a partir do registro do eletrocardiograma, utilizando a 2ª derivação de Einthoven, por meio de monitor multiparâmetro⁶ com eletrodos adesivos posicionados nos quatro membros nas regiões das articulações úmero-rádio-ulnares e das articulações fêmuro-tíbio-patelares.

Após tricotomia e antisepsia da região inguinal, na face medial da coxa, foi introduzido na artéria femoral um cateter 22G¹ e, através deste, foi introduzido um cateter 3F de 7 cm⁷ utilizando-se a técnica de Seldinger. O sensor de temperatura do sangue, localizado na extremidade deste cateter, foi acoplado ao módulo específico do monitor multiparâmetro⁸ para determinação do DC através da termodiluição transpulmonar (DC_{TP}). O lúmen do cateter femoral foi conectado a um transdutor de pressão⁹ através de uma tubulação não complacente preenchida com solução heparinizada (4 UI/mL), transdutor este conectado ao módulo do monitor multiparâmetro⁸ para mensuração do DC através da análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) e para obtenção dos valores pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD)⁶. O teste da onda quadrada foi realizado de forma intermitente para garantir que a resposta dinâmica do sistema estivesse adequada através da observação de duas ondas de deflexão após a onda quadrada na tela do monitor.

Após tricotomia e antisepsia da região cervical ventral, foi introduzido um cateter introdutor 8,5 F¹⁰ na veia jugular direita empregando-se a técnica de Seldinger. Um cateter de termodiluição pulmonar 7,5F¹¹ foi introduzido na veia jugular, através do cateter introdutor, até que sua extremidade distal estivesse posicionada em um tronco da artéria pulmonar. O

⁴ RapiLab 348, Siemens Diagnostics, Halstead, Reino Unido.

⁶ Monitor multiparâmetro Dixtal DX2020®, Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda, Amazonas, Brasil.

⁷ PulsioCath 3F Thermodilution Catheter 7 cm, Pulsion Medical System, Munique, Alemanha.

⁸ PiCCO® Technology, Pulsion Medical System, Munique, Alemanha.

⁹ PiCCO® Pressure Monitoring Kit + Inj. Temperature sensor housing PV4046, Pulsion Medical System, Munique, Alemanha.

¹⁰ Kit Introdutor Percutâneo Intro-Flex 8,5F, Edwards Lifesciences LLC, California, EUA.

¹¹ Swan-Ganz Catheter 7,5F, Edwards Lifesciences LLC, California, EUA.

cateter de termodiluição foi conectado a transdutores de pressão¹² através de uma tubulação não complacente preenchida com solução heparinizada (4 UI/mL) e acoplado ao monitor multiparâmetro¹³. O correto posicionamento do cateter de termodiluição foi verificado através da observação das ondas de pressão características na tela do equipamento.

Os lúmens proximal e distal do cateter de artéria pulmonar foram empregados para a monitoração contínua da pressão venosa central [PVC (mmHg)] e da pressão média da artéria pulmonar [PMAP (mmHg)], respectivamente. O sensor de temperatura da extremidade distal do cateter de termodiluição, situado na artéria pulmonar, foi utilizado para monitoração da temperatura corpórea, qual foi mantida entre 37,5 e 38,5°C através do emprego de um insuflador de ar aquecido¹⁴. Previamente a obtenção das mensurações hemodinâmicas, o valor de referência de zero mmHg foi ajustado após os transdutores serem nivelados na altura da base do coração, sendo considerado o esterno como referência nos animais posicionados em decúbito lateral.

O lúmen proximal (PVC) do cateter de artéria pulmonar foi empregado para administração de 5 e 10 mL do indicador térmico (solução de cloreto de sódio 0,9% resfriada entre 2 e 5°C) na veia cava / átrio direito para mensuração simultânea do DC, tanto pelo método de termodiluição de artéria pulmonar quanto pela técnica de termodiluição transpulmonar. A variação de temperatura do sangue (ΔT_{sangue}) decorrente da injeção do bólus de solução resfriada foi detectada tanto na artéria pulmonar como na artéria femoral, pelos respectivos sensores de temperatura, localizados na extremidade distal dos cateteres de termodiluição. As mensurações foram realizadas em triplicada durante a aferição dos valores de DC. A curva integralizando a ΔT_{sangue} e o tempo foi empregada pelos respectivos softwares^{8,13} para o cálculo do DC_P e do DC_{TP} . Utilizando a temperatura do sangue, a temperatura do injetado, o volume injetado, a área sob a curva de termodiluição e a constante de correção, o DC foi calculado através da equação de Stewart-Hamilton (Ganz e Swan, 1972; Lemson *et al.*, 2008; Reuter *et al.*, 2010).

A determinação do DC através da técnica de análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) promove estimativa constante do DC baseada em variações do VS que ocorrem a cada batimento cardíaco sendo calculada através de uma análise complexa da porção sistólica da onda de pressão arterial (Wesseling *et al.*, 1993; Litton e Morgan, 2012). Após a calibração

¹² TruWave™ Disposable Pressure Transducer, Edwards Lifesciences LLC, California, EUA.

¹³ AS/3, Datex-Engstrom, Helsinki, Finlândia.

¹⁴ Patient Warming System Warmtouch™, Mallinkrodt, Pleasanton, California, EUA.

inicial do sistema através de uma mensuração de DC_{TP} , valores contínuos de DC_{ACP} são fornecidos pelo mesmo monitor multiparâmetro, utilizando como parâmetros determinantes o fator de calibração obtido através da DC_{TP} (cal), a frequência cardíaca (FC), a área sob a porção sistólica da onda de pressão arterial (A_{sys}), a complacência arterial ($C_{(p)}$) e o formato da onda de pressão (taxa de elevação da pressão em função do tempo: $dP_{(t)}/dt$) (Litton e Morgan, 2012).

Protocolo experimental

Fase I

Após a conclusão do preparo dos animais, a anestesia foi estabilizada através do ajuste dos valores de ET_{Iso} em 1,5 vezes a concentração alveolar mínima (CAM) individual ($1,99 \pm 0,46\%$), determinada previamente através de estímulo nociceptivo supramáximo. O estudo foi dividido em duas fases (Figura 7). A Fase I objetivou avaliar o efeito de dois diferentes volumes de indicador térmico sobre a concordância (acurácia e precisão) e habilidade em detectar tendências entre o DC_{TP} e a DC_P . Seringas previamente preenchidas com 5 mL e 10 mL de solução salina foram imersas em um banho de gelo por pelo menos uma hora antes do início das mensurações de DC. Para cada série de medidas repetidas, o DC foi calculado como a média de três mensurações utilizando-se 5 mL e 10 mL de solução salina resfriada ($2-5^{\circ}C$).

A ordem inicial de qual volume de indicador térmico seria injetado primeiro foi determinada aleatoriamente através de sorteio. A partir de então, a ordem era invertida durante as mensurações subsequentes. Cada um dos bólus de indicador térmico (5 mL e 10 mL) foi rapidamente injetado através da via proximal (PVC) do cateter de artéria pulmonar (< 3 segundos) para mensuração da ΔT_{sangue} na artéria pulmonar e na artéria femoral durante as determinações do DC_P e do DC_{TP} , respectivamente.

A temperatura do injetado foi monitorada através de dois sensores de temperatura conectados aos monitores utilizados para mensuração da DC_P e do DC_{TP} . Os sensores foram posicionados em série entre a seringa contendo o indicador térmico e a via proximal (PVC) do cateter de termodiluição de artéria pulmonar. As constantes de computação para mensuração

dos valores de DC foram ajustadas baseadas no tipo de cateter, bem como no volume e temperatura do injetado, conforme recomendado pelo fabricante.

Estados de DC normal ou reduzido foram induzidos durante a anestesia com isoflurano administrado de forma isolada e durante a combinação do isoflurano a duas taxas crescentes de infusão contínua de remifentanil¹⁵ (0,3 e 0,6 µg/kg/min). Estados de DC elevado foram induzidos através da administração de duas taxas crescentes de infusão contínua de dobutamina¹⁶ (2,5 e 5,0 µg/kg/min) durante anestesia inalatória com isoflurano. O estado hemodinâmico inicial foi sempre obtido durante a anestesia com isoflurano administrado de forma isolada. A sequência de administração dos fármacos foi então determinada de forma aleatória. O DC foi mensurado 15 minutos após a manutenção de cada infusão contínua por pelo menos 15 minutos. Após cada coleta de dados, a infusão contínua do fármaco era finalizada, sendo observado um intervalo de 15 minutos antes do início da nova infusão contínua.

Fase II

Após a conclusão da Fase I, as infusões contínuas foram interrompidas e a anestesia foi mantida com a ET_{Iso} ajustada em 1,5 CAM individual por 30 minutos antes do início da Fase II, cujo objetivo foi avaliar os efeitos de mudanças na RVS induzidas pela fenilefrina e pelo nitroprussiato sobre a concordância (acurácia e precisão) e habilidade em detectar tendências entre a DC_{ACP} e a DC_P . A análise de contorno de pulso foi calibrada uma única vez através da DC_{TP} utilizando-se 10 mL de solução salina resfriada antes do início das condições de aumento e redução da RVS induzidos pela infusão contínua de fenilefrina¹⁷ (1,0 µg/kg/min) e de nitroprussiato¹⁸ (1,0 µg/kg/min), respectivamente. Outras mensurações de DC_{TP} não foram realizadas durante a Fase II para evitar a recalibração do software responsável pelo cálculo do DC_{ACP} . A ordem na qual os estados de vasoconstrição e vasodilatação foram instituídos foi determinada de forma aleatória, através de sorteio. O DC_P foi calculado através da média de 3 mensurações realizadas utilizando-se 10 mL de solução salina resfriada (2 a 5° C) antes do início das infusões contínuas dos fármacos (calibração – basal) e após cada infusão contínua ser mantida por 15 minutos. O DC_{ACP} foi calculado

¹⁵ Cloridrato de remifentanil, Ultiva, GlaxoSmithkline, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

¹⁶ Cloridrato de dobutamina, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, São Paulo, Brasil.

¹⁷ Cloridrato de fenilefrina, Fenilefrin, Cristália, Itapira, SP, Brasil

¹⁸ Nitroprusseto de sódio, Nitrop, Hypofarma, Ribeirão das Neves, MG, Brasil

através da média dos 3 valores de DC_{ACP} obtidos simultaneamente a mensuração do DC_P , por meio da visualização dos valores apresentados na tela do monitor multiparâmetro. Após a obtenção dos valores de DC, um período de 15 minutos foi observado antes do início da próxima infusão contínua.

Os parâmetros de FC, PAM, RVS e rigidez da parede arterial foram calculados e registrados nos mesmos momentos de coleta de dados de DC. A rigidez da parede arterial foi calculada através da relação entre a pressão de pulso e o VS $[(PAS - PAD) / VS]$, enquanto a RVS foi calculada através da fórmula: $(PAM - PVC) / DC_P \times 79,9$.

Em ambas as fases, foram aceitas como determinações de DC válidas somente medidas obtidas durante condição hemodinâmica estável, definida como FC e PAM com variação máxima de 10% entre o início e o final de cada série de medidas repetidas.

Após o final da coleta dos dados, todos os cateteres foram removidos e uma dose única de meloxicam (0,2 mg/kg, intravenoso) foi administrada para analgesia. Os locais de inserção dos cateteres de artéria pulmonar e de artéria femoral foram comprimidos manualmente com cubos de gelo envoltos em compressas cirúrgicas por pelo menos 15 minutos após a remoção dos mesmos.

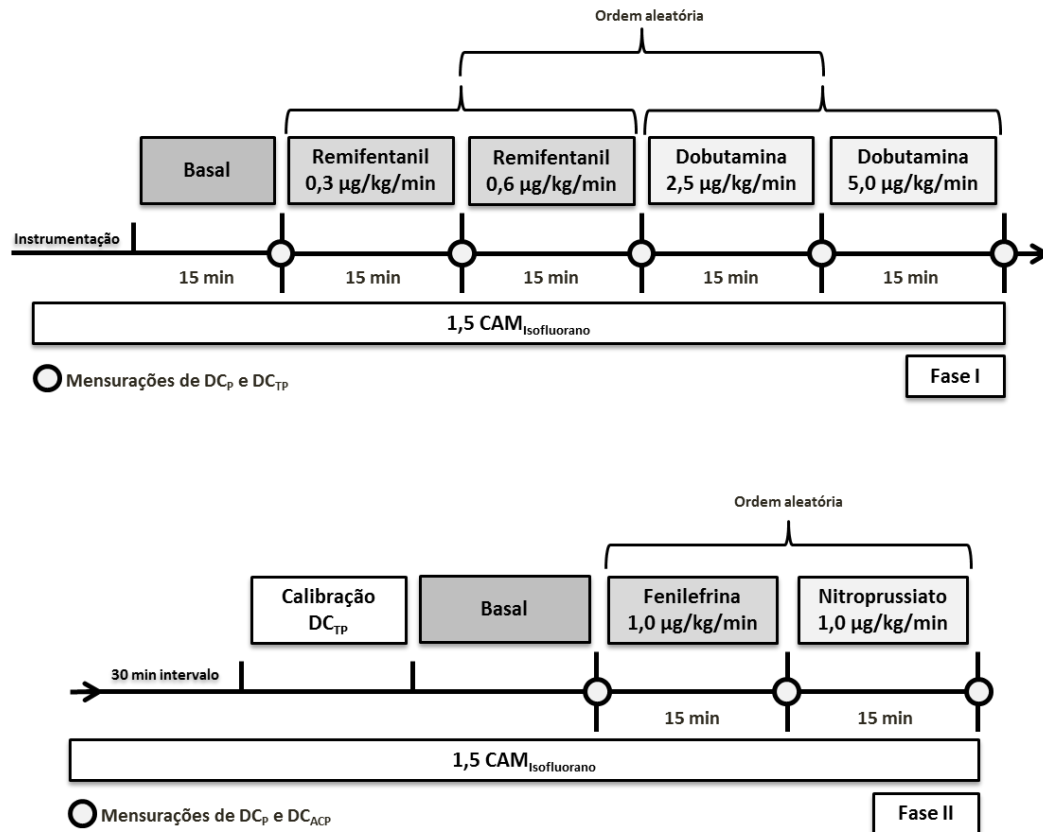


Figura 7: Protocolo experimental durante a Fase I e a Fase II do estudo. DC_P : termodiluição de artéria pulmonar; DC_{TP} : termodiluição transpulmonar. DC_{ACP} : Análise de contorno de pulso.

Análise estatística

A representação gráfica e a análise dos resultados foram realizadas através de programas específicos para computador^{19,20,21,22}. Os valores de DC_P e DC_{TP} obtidos durante a Fase I do estudo foram submetidos à *análise de Bland-Altman para medidas múltiplas no mesmo indivíduo*¹⁹. Durante a Fase II do estudo, os valores DC_{ACP} e DC_P obtidos em cada momento (calibração, fenilefrina e nitroprussiato) foram avaliados separadamente pela *análise de Bland-Altman*¹⁹. Os valores foram expressos como *média das diferenças* entre os métodos testados (DC_{TP} ou DC_{ACP}) e o método referência (DC_P) e *limites de concordância* (*média das diferenças* $\pm 1,96$ *sd*).

A *média das diferenças* próxima de zero e *limites de concordância* estreitos foram considerados como referências desejáveis de *acurácia e precisão da concordância* entre os

¹⁹ MedCalc 15.6, MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica.

²⁰ Prism 6.02, GraphPad, San Diego, CA; Sigmaplot 13, Systat Software, San Jose, EUA.

²¹ Microsoft Excel 2007, Redmond, EUA.

²² Sigmaplot 13, Systat Software, San Jose, EUA.

métodos, respectivamente. O *erro percentual*, representando a *precisão da concordância* (PDC) entre os métodos testados durante a Fase I e a Fase II, foi calculado como 1,96 vezes o desvio padrão da *média das diferenças* dividido pela média do $DC_{\text{médio}}$ registrado durante a Fase I ($DC_{\text{médio}} = DC_{TP} + DC_P / 2$) e Fase II ($DC_{\text{médio}} = DC_{ACP} + DC_P / 2$). O *erro percentual* também foi utilizado para permitir a comparação entre estudos com diferentes valores médios de DC (Critchley e Critchley, 1999; Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015). A *diferença* (“*bias*”) *percentual*, utilizada como medida da *acurácia da concordância* entre os métodos, foi calculada como a *média das diferenças* dividida pela média do $DC_{\text{médio}}$ registrado durante a Fase I e Fase II.

Para a análise da *precisão dos métodos*, a PDM_{REF} e a PDM_{TESTE} foram diretamente calculadas e comparadas dentro do estudo da seguinte forma (Cecconi et al., 2009; Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015):

$$Precisão = 2 \cdot CE. \quad \text{Onde: } CE = \frac{CV}{\sqrt{n}} \cdot 100 \quad \text{e} \quad CV = \frac{\text{Desvio padrão}_{DC}}{\text{média}_{DC}}$$

Durante a Fase II, os valores de DC_P , FC, RVS, PAM e rigidez da parede arterial mensurados durante o momento basal (calibração), e durante a infusão contínua de fenilefrina e de nitroprussiato foram comparados através de ANOVA para medidas repetidas seguido do teste de Tukey²⁰. Foi considerado nível de significância $P < 0,05$. Os valores de DC_P , FC, RVS, PAM e rigidez arterial foram expressos como média $\pm$ desvio padrão.

A habilidade dos métodos testados (DC_{TP} e DC_{ACP}) em seguir mudanças no método referência (DC_P) foi avaliada através da *análise gráfica em quatro quadrantes* e da *análise gráfica em coordenadas polares* (Perrino, O'connor e Luther, 1994; Critchley, Lee e Ho, 2010; Critchley, Yang e Lee, 2011). Na *análise gráfica em quatro quadrantes* as mudanças sequenciais no DC_{TP} (ΔDC_{TP}) ou no DC_{ACP} (ΔDC_{ACP}) foram representadas no eixo Y enquanto que as mudanças sequenciais no DC_P (ΔDC_P) foram representadas no eixo X²⁰. O gráfico foi dividido em quatro quadrantes através da intersecção de duas linhas que se originam no ponto zero de cada eixo. A *taxa de concordância* é a medida do número de dados que se localizam em um dos dois quadrantes de concordância (superior direito / inferior esquerdo) em relação ao total de dados obtidos, ou seja, os dados que representam mudanças que ocorreram na mesma direção (aumento ou diminuição), sendo expressa em %.

Para que a magnitude das mudanças e a sua concordância fossem determinados, as mudanças sequenciais de DC (ΔDC) foram calculadas para cada um dos métodos testados

ao longo do tempo (ΔDC_P , ΔDC_{TP} e ΔDC_{ACP}), em ambas as fases do estudo. O comprimento de cada vetor, ou raio, foi calculado como o ΔDC mensurado durante a Fase I ($\Delta DC_P + \Delta DC_{TP} / 2$) e a Fase II ($\Delta DC_P + \Delta DC_{ACP} / 2$) ao longo do tempo. O raio representa a magnitude da mudança observada no DC (Critchley, Lee e Ho, 2010; Critchley, Yang e Lee, 2011). Os valores de ΔDC foram então convertidos em coordenadas polares usando uma planilha²¹ conforme descrito na literatura (Critchley, Lee e Ho, 2010). A partir de então foram representados graficamente diversos vetores formados entre o ponto que representa o valor de ΔDC e o centro da plotagem²².

O ângulo θ formado entre cada vetor e a linha de identidade (ou eixo polar, onde $x = y$) representa a concordância entre os métodos avaliados. O *ângulo polar médio* foi calculado como a média entre todos os ângulos polares θ obtidos (Critchley, Lee e Ho, 2010; Critchley, Yang e Lee, 2011). O gráfico polar foi gerado utilizando um software específico²². Conforme recomendado por Critchley e colaboradores (2011), quando o ângulo polar médio foi $\leq \pm 5^\circ$, os *limites radiais de concordância* foram estimados através do desvio padrão do ângulo polar médio ($\pm 1,96 \text{ sd}$). Quando o ângulo polar médio foi $> \pm 5^\circ$, os *limites radiais de concordância* foram estimados através da análise gráfica da taxa de inclusão e do tamanho do setor radial (Critchley, Yang e Lee, 2011).

Tanto para a *análise gráfica em quatro quadrantes*, quanto para a *análise gráfica em coordenadas polares*, quando o DC_P é utilizado como método referência, a literatura sugere a exclusão dos valores de ΔDC entre 0,5 a 1,0 L/min, uma vez que estas alterações no DC podem ser causadas por ruídos aleatórios no sistema de mensuração, não representando mudanças reais no parâmetro em questão. A habilidade dos métodos testados em detectar tendências foi classificada como boa, aceitável (ou marginal), ou pobre, caso a taxa de concordância obtida após a exclusão dos valores de $\Delta DC \leq 0,5 \text{ L/min}$ fosse $> 95\%$, entre 90 e 95%, e $< 90\%$, respectivamente (Critchley, Lee e Ho, 2010; Critchley, Yang e Lee, 2011). A habilidade em detectar tendências baseada na *análise gráfica em coordenadas polares* foi definida como boa, caso o *ângulo polar médio* e os valores de *limites radiais de concordância* obtidos após a exclusão dos valores de $\Delta DC \leq 0,5 \text{ L/min}$, fossem $\leq \pm 5^\circ$ e $\leq \pm 30^\circ$, respectivamente (Critchley, Yang e Lee, 2011).

5. RESULTADOS

O tempo decorrido desde a inserção do cateter introdutor até o correto posicionamento do cateter de termodiluição na artéria pulmonar foi de 33 ± 25 minutos (média $\pm$ desvio padrão). O tempo de inserção do cateter de termodiluição na artéria femoral foi de 8 ± 3 minutos. Após o final da realização de todas as aferições, a sonda orotraqueal foi removida quando decorridos 15 ± 7 minutos da descontinuação da anestesia com isoflurano. Todos os animais se recuperaram da anestesia sem intercorrências. Não houve nenhuma complicação relacionada à inserção do cateter arterial (hematoma, sangramento) nos períodos trans e pós-anestésico.

Fase I

Foram realizados 39 conjuntos de 3 medidas repetidas de DC_P e DC_{TP} durante a Fase I. Para as medidas repetidas durante a Fase I, os valores máximos e mínimos de DC_P obtidos com o volume de indicador térmico de 10 mL foram de $6,73 \pm 0,70$ e $1,74 \pm 0,21$ L/min, respectivamente.

A média das diferenças e os limites de concordância ($\pm 1,96$ sd) entre o DC_P e o DC_{TP} foram 0,62 (-0,11–1,35) L/min e 0,33 (-0,25–0,91) L/min para 5 mL e 10 mL de indicador térmico respectivamente (Figura 8A e 8B). O “*bias*” percentual (representando a *acurácia da concordância*) e o *erro percentual* (representando a *precisão da concordância*) foram de 16% e 19% para 5 mL de indicador térmico, respectivamente. A utilização de 10 mL de injetado resultou em “*bias*” percentual de 9% e *erro percentual* de 16% (Tabela 2).

Com a utilização do mesmo volume de indicador térmico, a *precisão do método* para as técnicas de DC_P e DC_{TP} foi semelhante (Tabela 3). Porém, ao comparar os diferentes volumes de indicador térmico, o volume de 10 mL apresentou melhor *precisão do método*, independentemente da técnica utilizada, em comparação ao menor volume.

A análise de tendências durante a Fase I está apresentada na Tabela 5 e Figura 9. As *taxas de concordância* após a exclusão de valores de $\Delta DC \leq 0,5$ L/min foram $> 95\%$ independentemente do volume de indicador térmico utilizado (Figura 9A e 9C).

Apesar de o *ângulo polar médio* ser menor com a utilização do volume de 10 mL de indicador térmico ($2,9^\circ$ para o volume de 10 mL e $5,1^\circ$ para o volume de 5 mL) e os *limites*

radiais de concordância mais estreitos ($-2,0^\circ$ a $12,2^\circ$ para 10 mL e de $-2,5^\circ$ a $8,4^\circ$ para 5 mL), a *análise gráfica polar* demonstrou boa habilidade em detectar tendências (*ângulo polar médio* $< \pm 5^\circ$ e limites radiais de concordância $< \pm 30^\circ$) para ambos os volumes empregados (Figuras 9B, 9D e Tabela 5).

Fase II

Um total de 24 conjuntos de 3 medidas repetidas de DC_P e DC_{ACP} foi obtido durante a Fase II.

Comparativamente aos valores basais, a administração de fenilefrina elevou significativamente ($P < 0,05$) a RVS em 44% e a PAM em 18%, enquanto reduziu significativamente a FC em 10% e o DC_P em 18%. Já a administração de nitroprussiato reduziu significativamente a RVS em 14%, a PAM em 27% e o DC_P em 15%, sem, no entanto, alterar significativamente a FC (Tabela 6). A rigidez arterial foi significativamente reduzida em relação aos valores basais após a administração de nitroprussiato. Porém, a infusão de fenilefrina não induziu alterações significativas neste parâmetro.

A *média das diferenças (limites de concordância)* entre o DC_{ACP} e o DC_P no momento basal (calibração) foi de 0,47 (0,18–0,76) L/min, enquanto o “*bias*” percentual e o erro percentual foram de 10% e 6%, respectivamente (Tabela 2). A *média das diferenças (limites de concordância)* entre o DC_{ACP} e o DC_P foi de 0,22 (-0,63–1,07) L/min durante a infusão de fenilefrina e de 2,12 (0,70–3,55) L/min durante a infusão de nitroprussiato (Figura 8C e 8D). O “*bias*” percentual e o erro percentual registrados durante a infusão de fenilefrina foram de 6% e 23%, respectivamente. Já a infusão de nitroprussiato resultou em “*bias*” percentual de 43% e erro percentual de 29% (Tabela 2).

Observou-se melhor *precisão do método* com a utilização da técnica de DC_{ACP} em comparação a DC_P (Tabela 4).

Durante a Fase II, a *taxa de concordância* obtida pela *análise gráfica de quatro quadrantes* foi $< 90\%$ (Tabela 5 e Figura 9E). O *ângulo polar médio* foi $> \pm 5^\circ$ e os *limites radiais de concordância* (estimados a partir da análise gráfica entre a taxa de inclusão e o tamanho do setor radial) foram $> \pm 30^\circ$ (Tabela 5 e Figura 9F).

O nó dicrótico foi claramente identificado durante a infusão contínua de fenilefrina. No entanto, durante a infusão contínua de nitroprussiato a incisura que representa

o nó dicrótico não pôde ser visualmente identificada durante a maior parte das mensurações (Figura 10).

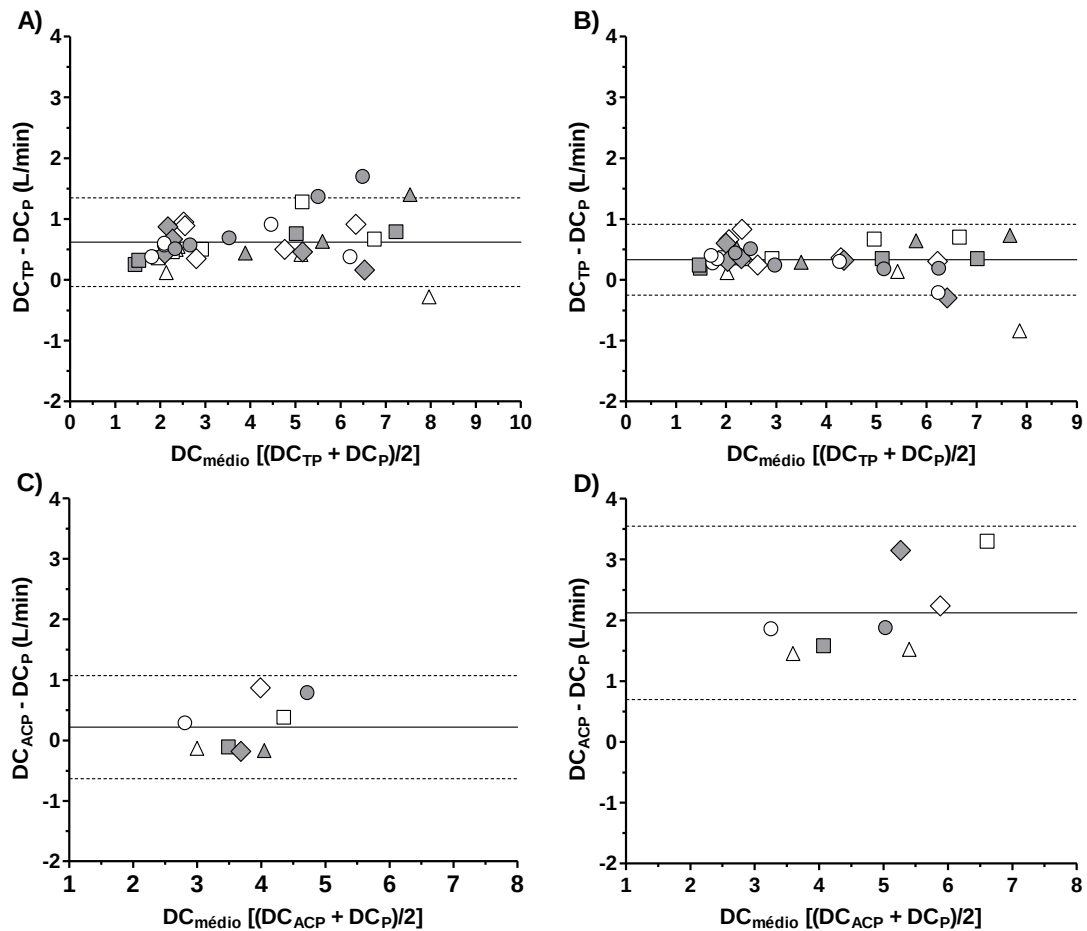


Figura 8: Análise de Bland-Altman para mensurações múltiplas no mesmo indivíduo comparando as diferenças entre o débito cardíaco medido pela termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) e pela termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) utilizando 5 mL (A) ou 10 mL (B) de solução salina resfriada como indicador térmico em 8 cães anestesiados com isoflurano (Fase I). Análise de Bland-Altman comparando as diferenças entre o débito cardíaco medido pela técnica de análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) e o DC_P durante a vasoconstrição induzida através da infusão contínua de fenilefrina (C) e durante a vasodilatação induzida através da infusão contínua de nitroprussiato (D) em 8 cães anestesiados com isoflurano (Fase II). Cada cão é representado por uma figura geométrica diferente. A *média das diferenças* e os *limites de concordância* ($\pm 1,96 \times$ desvio padrão) são mostrados através de linhas contínuas e pontilhadas, respectivamente.

Tabela 2: Acurácia da concordância e precisão da concordância entre os métodos de termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) e termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) com o emprego de 5 e 10 mL de indicador térmico durante a Fase I e entre os métodos de análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) e termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) durante a Fase II.

	Acurácia da concordância ("Bias" percentual)	Precisão da concordância (Erro percentual)
DC_{TP} x DC_P 5mL	16%	19%
DC_{TP} x DC_P 10mL	9%	16%
DC_{ACP} x DC_P Calibração	10%	6%
DC_{ACP} x DC_P Fenilefrina	6%	23%
DC_{ACP} x DC_P Nitroprussiato	43%	29%

Tabela 3: Precisão dos métodos de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) com o emprego de 5 e 10 mL de indicador térmico durante a Fase I.

Fase I	DC_P 5 mL	DC_{TP} 5 mL	DC_P 10 mL	DC_{TP} 10 mL
Calibração	5,7%	5,4%	4,7%	4,5%
Dobutamina 2,5	6,1%	4%	3,4%	2,6%
Dobutamina 5,0	3,1%	3,6%	3,5%	4,5%
Remifentanil 0,3	3,3%	2,9%	1,5%	2,4%
Remifentanil 0,6	2,7%	2,8%	2,4%	2,8%
Média	4,2%	3,7%	3,1%	3,4%

Tabela 4: Precisão média dos métodos de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) durante a Fase II.

Fase II	DC_P	DC_{ACP}
Calibração	3,7%	3,7%
Fenilefrina	3,3%	2,2%
Nitroprussiato	3,6%	1,9%
Média	3,5%	2,6%

Tabela 5: Variáveis derivadas da análise gráfica em quatro quadrantes e da análise gráfica em coordenadas polares para determinação da habilidade em detectar tendências entre o débito cardíaco mensurado pelas técnicas de termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) e de análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) em comparação ao débito cardíaco obtido pela técnica de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) em 8 cães anestesiados com isoflurano.

	$DC_{TP} \times DC_P$ (5 mL)		$DC_{TP} \times DC_P$ (10 mL)		$DC_{ACP} \times DC_P$	
Zona de exclusão	Nenhuma	$\leq 0,5$ L/min	Nenhuma	$\leq 0,5$ L/min	Nenhuma	$\leq 0,5$ L/min
Análise gráfica em quatro quadrantes:						
Mensurações nos quadrantes superior direito e inferior esquerdo (n)	30	23	30	23	10	10
Mensurações nos quadrantes inferior direito e superior esquerdo (n)	1	0	1	0	6	6
Taxa de concordância (%)	97%	100%	97%	100%	63%	63%
Análise em coordenadas polares:						
Mensurações com <i>desvio</i> angular $< 30^\circ$ (n)	28	23	30	23	3	3
Mensurações com <i>desvio</i> angular $> 30^\circ$ (n)	3	0	1	0	13	8
Ângulo polar médio ($^\circ$)	4	2	2	-1	31	38
Limites radiais de concordância ($^\circ$) (Fase I: $\pm 1,96$ sd) (Fase II: tamanho do setor radial)	-24 – 32	-10 – 14	-28 – 33	-9 – 6	-4 – 66	5 – 70

Tabela 6: Média $\pm$ desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC), débito cardíaco mensurado através da técnica de termodiluição de artéria pulmonar (DC_p), pressão arterial média (PAM), resistência vascular sistêmica (RVS) e rigidez da parede arterial (relação entre a pressão de pulso e o volume sistólico) registradas em 8 cães anestesiados com isoflurano durante a Fase II do estudo, antes do início da administração dos fármacos (Calibração), durante a infusão de fenilefrina ($1 \mu\text{g/kg/min}$) e durante a administração de nitroprussiato ($1 \mu\text{g/kg/min}$).

Variáveis	Calibração	Fenilefrina	Nitroprussiato
FC (batimentos/min)	131 ± 12^a	118 ± 8^b	130 ± 8^a
DC_p (L/min)	$5,2 \pm 0,8^a$	$4,2 \pm 0,6^b$	$4,4 \pm 1,0^b$
PAM (mmHg)	88 ± 14^a	104 ± 9^b	64 ± 15^c
RVS (dynes/s/cm^{-5})	1325 ± 74^a	1906 ± 190^b	1134 ± 153^c
Rigidez arterial (unidades)	$1,45 \pm 0,22^a$	$1,59 \pm 0,21^a$	$1,11 \pm 0,20^b$

^{a,b,c} Médias seguidas por diferentes letras sobrescritas são significativamente diferentes entre si (Teste de Tukey, $P < 0,05$).

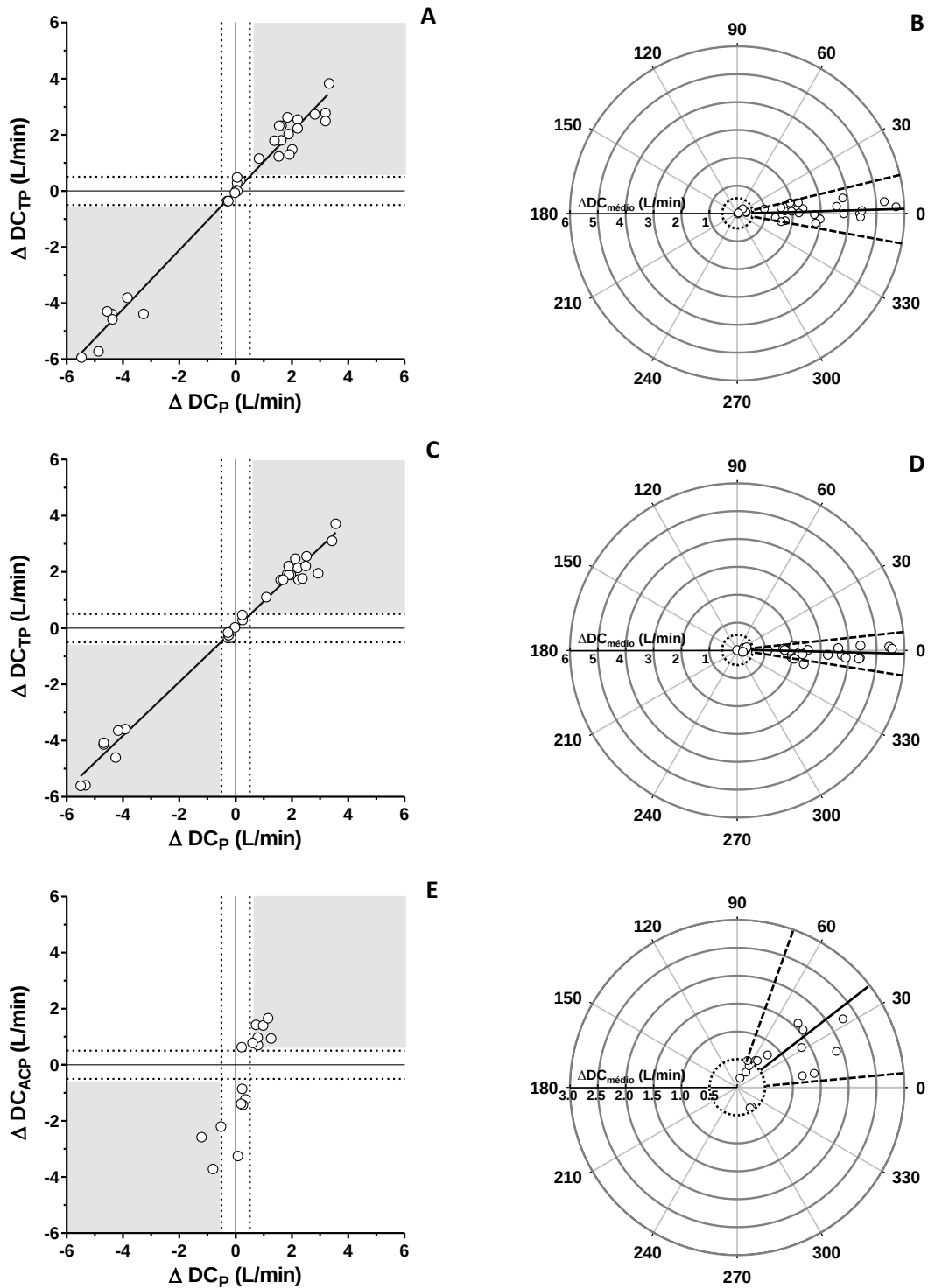


Figura 9: Análise gráfica em quatro quadrantes e análise gráfica em coordenadas polares de mudanças no débito cardíaco mensuradas através da técnica de termodiluição transpulmonar (ΔDC_{TP}) em comparação a técnica de termodiluição de artéria pulmonar (ΔDC_P) utilizando 5 mL (A e B) ou 10 mL (C e D) de indicador térmico (Fase I) e de mudanças no débito cardíaco mensurado através da técnica de análise de contorno de pulso (ΔDC_{ACP}) em comparação a ΔDC_P (E e F) durante alterações induzidas na resistência vascular sistêmica através da infusão de fenilefrina e nitroprussiato (Fase II). Os quadrantes de concordância (superior direito e inferior esquerdo) dos gráficos em quatro quadrantes são mostrados em sombreado cinza. A zona de exclusão ($\Delta DC < 0,5$ L/min) é mostrada através da intersecção das linhas pontilhadas nos gráficos quatro quadrantes (A, C e E) e através de um círculo central pontilhado (B, D e F) nos gráficos polares. O ângulo polar médio e os limites radiais de concordância dos gráficos polares são mostrados através de linhas contínuas e pontilhadas, respectivamente.

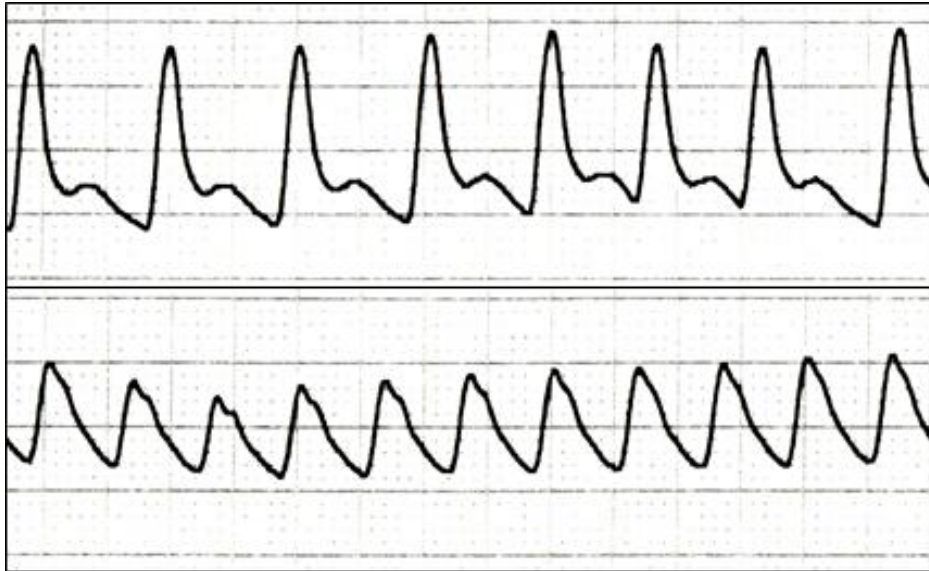


Figura 10: Traçados de pressão arterial (25 mm/s) obtidos em um cão anestesiado com isoflurano durante a infusão intravenosa de fenilefrina (1 $\mu\text{g/kg/min}$) (acima) e nitroprussiato (1 $\mu\text{g/kg/min}$) (abaixo).

6. DISCUSSÃO

Fase I

Os resultados do presente estudo demonstraram que o DC_{TP} apresentou boa concordância (acurácia e precisão) em comparação ao DC_P com ambos os volumes de indicador térmico. A habilidade do DC_{TP} em detectar mudanças em comparação ao DC_P foi considerada adequada em uma ampla faixa de valores de DC (1,74 a 6,73 L/min), seja com a utilização de 5 mL ou 10 mL de indicador térmico. No entanto, o uso de 10 mL de indicador térmico para o DC_{TP} resultou em concordância e habilidade em detectar tendências ligeiramente superiores em relação ao volume de 5 mL, corroborando a recomendação para utilização de volumes maiores de indicador com o intuito de melhorar a confiabilidade das mensurações de DC através da técnica de termodiluição transpulmonar (Reuter *et al.*, 2010; Litton e Morgan, 2012). A tendência da técnica do DC_{TP} superestimar os valores de DC_P com menor volume de indicador pode ser explicada pela maior perda de sinal térmico via aquecimento por condução, uma vez que a solução resfriada percorre maiores distâncias entre o local de administração (veia cava / átrio direito) e o local de mensuração da variação de temperatura (artéria pulmonar para o DC_P e artéria femoral para o DC_{TP}) (Bock *et al.*, 1989; Reuter *et al.*, 2010; Litton e Morgan, 2012; Sakka, Reuter e Perel, 2012). Visto que o DC é inversamente proporcional à área sob a curva de termodiluição de acordo com a equação da Stewart-Hamilton, uma redução artificial da área sob a curva, decorrente do aquecimento por condução levaria a uma superestimativa dos valores de DC (Reuter *et al.*, 2010; Litton e Morgan, 2012; Sakka, Reuter e Perel, 2012).

O *erro percentual* é uma melhor estimativa da *PDC* do que os *limites de concordância* fornecidos pela análise de Bland-Altman (Critchley e Critchley, 1999; Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015). Apesar de o cálculo do *erro percentual* para a avaliação da concordância entre métodos de mensuração do DC ser recomendado desde 1999 (Critchley e Critchley, 1999), este parâmetro não é apresentado em inúmeros estudos comparando as técnicas de DC_{TP} e/ou DC_{ACP} com a técnica de DC_P , impedindo a comparação direta entre estas publicações (Buhre *et al.*, 1999; Rodig *et al.*, 1999; Sakka, Reinhart e Meier-Hellmann, 1999; Zollner *et al.*, 2000; Della Rocca *et al.*, 2002; Friedman *et al.*, 2002; Ruperez *et al.*, 2004; Østergaard *et al.*, 2006; Bein *et al.*, 2007; Beaulieu, Kerr e McDonell, 2009; Morgaz *et al.*, 2014). No presente estudo, o uso de 10 mL de indicador térmico para a

mensuração do DC_{TP} resultou em *limites de concordância* mais estreitos (-0,25 a 0,91 L/min) e *erro percentual* menor (16%) do que os *limites de concordância* e *erro percentual* (-0,86 a 0,78 L/min e 36%, respectivamente) obtidos com o mesmo volume de indicador térmico resfriado em cães (Friedman *et al.*, 2002), demonstrando que a *PDC* entre o DC_{TP} e DC_P foi melhor no presente estudo do que no estudo de Friedman e colaboradores (2002). Por outro lado, os resultados do presente estudo diferem de outra publicação recente, na qual o uso de 10 mL de solução salina resfriada para a mensuração do DC_{TP} e DC_P em cães da raça Beagle resultou em *limites de concordância* excessivamente amplos (-2,37 a 2,29 L/min/m²) (Morgaz *et al.*, 2014). Neste estudo, os autores concluíram de forma incorreta que o DC_{TP} apresentou boa concordância com o DC_P apesar da magnitude elevada dos *limites de concordância* (Morgaz *et al.*, 2014). O *erro percentual* estimado a partir dos resultados apresentados por estes autores foi > 50%, demonstrando que a concordância entre o DC_{TP} e DC_P foi, na realidade, pobre.

O uso do *erro percentual* como critério para determinar a possibilidade de intercâmbio entre o método teste e o método de referência para mensuração do DC pressupõe que a precisão do método teste (PDM_{TESTE}) deve ser no mínimo igual à precisão do método de referência (PDM_{REF}) de acordo com a fórmula: $\sqrt{sd^2 + sd^2}$. Inúmeras publicações empregam o *erro percentual* < 30% como critério para determinar se o método alternativo de mensuração do DC pode ser empregado de forma intercambiável como o método de referência (Yamashita *et al.*, 2008; Kutter *et al.*, 2015a; Kutter *et al.*, 2015b). Com base neste critério, tanto o DC_{TP} como o DC_{ACP} seriam aceitos como métodos intercambiáveis com o DC_P no presente estudo. Entretanto, o limite de 30% para aceitação do método teste é estimado a partir do erro de medidas únicas de DC_P (precisão = 20%) (Critchley e Critchley, 1999; Cecconi *et al.*, 2009; Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015) e este limiar vem sendo incorretamente empregado para medidas em triplicata de DC (Yamashita *et al.*, 2008; Kutter *et al.*, 2015a; Kutter *et al.*, 2015b).

A PDM_{REF} (DC_P) pode ser substancialmente maior se os valores de DC_P forem obtidos a partir da média de medidas repetidas e caso haja um controle rígido dos fatores que aumentam a variabilidade de medidas repetidas de DC_P (ausência de arritmias, estabilidade cardiovascular, volume e temperatura do indicador térmico constantes). Por esta razão, o *erro percentual aceitável* (ou $PDC_{REF \times REF}$) deveria ser determinado previamente, com base na PDM_{REF} empregado em cada estudo (Cecconi *et al.*, 2009). Entretanto, caso o *erro percentual aceitável* fosse determinado a partir do valor médio da PDM_{REF} com o emprego da fórmula

$\sqrt{sd^2 + sd^2}$, o *erro percentual aceitável* do presente estudo seria de 5 a 6% e o intercâmbio entre os métodos teste (DC_{TP} e DC_{ACP}) e o método de referência (DC_P) seria paradoxalmente rejeitado. O *erro percentual*, estimado a partir da PDM_{REF} , como critério de aceitação ou rejeição do método teste não foi empregado no presente estudo, pois esta forma de cálculo pode levar a conclusões falsas sobre a PDM_{TESTE} , uma vez que não considera a variabilidade do método ao redor do valor real de DC [ou verdade (“*trueness*”)] (Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015).

O emprego de 10 mL, ao invés de 5 mL, de sinal térmico melhorou a *acurácia* e a *precisão da concordância* entre o DC_{TP} e o DC_P , além de ter promovido uma discreta melhora da *precisão* de cada um destes métodos isoladamente (PDM_{REF} e PDM_{TESTE}). O cálculo da *PDM* requer que o valor real de DC seja constante ao longo do tempo durante as medidas repetidas (Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015). Entretanto, a *PDM* não pode ser obtida se medidas múltiplas de DC são obtidas em pacientes com instabilidade hemodinâmica e, neste caso, as medidas múltiplas de DC devem ser definidas como medidas seriadas e não como medidas repetidas (Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015). Considerando-se que um valor real de DC absolutamente constante ao longo do tempo é impossível de ser obtido em modelos biológicos, assumiu-se no presente estudo que o DC real manteve oscilações relativamente pequenas durante cada série de medidas de DC em triplicata, uma vez que os valores de DC neste caso foram obtidos em condições de estabilidade cardiovascular (definida como valores de FC e PAM observados no início e final de cada serie de três medidas repetidas de DC com diferença $\leq 10\%$). O erro $< 5\%$ denota boa *precisão dos métodos* e sugere que os valores reais de DC se mantiveram relativamente constantes para permitir a obtenção de medidas repetidas.

A *PDM* obtida no presente estudo com a técnica de DC_P (3,1 a 4,2%) foi melhor que a *precisão* anteriormente relatada para a mesma técnica em mensurações em triplicatas (13%) (Stetz *et al.*, 1982). A técnica de DC_{TP} apresentou melhor *precisão* ($PDM = 3,1\%$) com o emprego de 10 mL de indicador térmico em comparação à *precisão* durante mensurações em triplicata (8%) com a utilização de 15 mL de injetado em humanos (Monnet *et al.*, 2011). Durante a Fase I, a *PDM*, representando o *erro de mensuração aleatório* das técnicas de DC_P e de DC_{TP} , foi muito semelhante. Porém, a *PDM* foi discretamente melhor em ambas as técnicas com a utilização do maior volume de indicador térmico (3,1% e 3,4% para DC_P e DC_{TP} , respectivamente) em relação ao menor volume (4,2% e 3,7% para DC_P e DC_{TP} , respectivamente), corroborando com estudos anteriores que relatam melhoria na *precisão* com a utilização de maiores volumes. A discreta melhora da *PDM* obtida durante a utilização do

volume de 10 mL de indicador térmico pode ser explicada pelo mesmo mecanismo de perda de sinal térmico citado anteriormente. Com o emprego de maior volume, existe a tendência de menor perda de sinal térmico e melhor precisão seria esperada (Elkayam *et al.*, 1983; Reuter *et al.*, 2010).

Apesar de ambos os volumes utilizados de indicador térmico haverem resultado em boa concordância e habilidade em detectar tendências entre o DC_{TP} e DC_P , o uso de 10 mL de indicador resfriado pode ser preferido para mensuração do DC_{TP} em algumas circunstâncias, pois promoveu melhor *PDM*, melhor $PDC_{REF \times TESTE}$ (menor *erro percentual*), melhor *acurácia da concordância* (“*bias*” *percentual* próximo à zero) e menor tendência do DC_{TP} superestimar o DC_P . No entanto, o uso de 5 mL de indicador térmico pode ser favorecido se houver preocupação com sobrecarga de fluidos ou se a realização de múltiplas mensurações de DC_{TP} forem necessárias em um curto período de tempo.

Para minimizar a maior perda de sinal térmico com a técnica de DC_{TP} , o volume de injetado recomendado geralmente é superior que o volume recomendado para a técnica de DC_P em indivíduos com a mesma massa corpórea. O volume de indicador térmico utilizado no presente estudo variou de 0,16 a 0,24 mL/kg e de 0,32 a 0,48 mL/kg para 5 mL e 10 mL de solução salina resfriada, respectivamente. Estes volumes estão acima dos valores mínimos recomendados para mensurações acuradas de DC_P em pacientes pediátricos humanos (0,15 mL/kg) (Nishikawa e Dohi, 1993).

O volume sugerido de solução salina resfriada utilizado para mensurações de DC_{TP} em pacientes pediátricos humanos é de 1,5 mL + 0,15 mL/kg (Linton *et al.*, 2000). Baseado no volume utilizado para a técnica de DC_{TP} em crianças (Linton *et al.*, 2000), três cães do presente estudo deveriam ter recebido um volume ligeiramente superior (5,3 – 6,2 mL de solução salina resfriada) que o volume pré-fixado de 5 mL de indicador térmico administrado durante a Fase I.

Fase II

Durante a administração de fenilefrina, a DC_{ACP} resultou em boa *acurácia da concordância* (“*bias*” *percentual* = 6%), pois a *média das diferenças* foi próxima de zero (0,2 L/min). A $PDC_{REF \times TESTE}$ pode ser considerada relativamente boa, apesar dos *limites de concordância* relativamente largos ($\pm 0,9$ L/min) em relação ao $DC_{médio}$ (*erro percentual* =

23%). Visto que a *precisão dos métodos* apresentada pelas técnicas de DC_P e DC_{ACP} foi considerada boa, o *erro percentual* relativamente elevado poderia ser explicado pelo *erro de mensuração sistemático* (estimado pela verdade ou “*trueness*”).

A concordância entre o DC_{ACP} e a técnica de termodiluição aparentemente é influenciada pela magnitude do efeito vasoconstritor e pelo aumento da rigidez da parede arterial (Gruenewald *et al.*, 2011). A utilização de infusões contínuas de norepinefrina que resultaram em aumento da rigidez da parede arterial em humanos ($> 0,1 \mu\text{g/kg/min}$) melhorou a concordância entre a DC_{ACP} e a DC_P , reduzindo o *erro percentual* de 40% (sem norepinefrina) para 28% (Gruenewald *et al.*, 2011). Contudo, a concordância foi inadequada (erro percentual 47%) durante a administração de doses de norepinefrina que não alteraram a rigidez da parede arterial ($< 0,1 \mu\text{g/kg/min}$) (Gruenewald *et al.*, 2011). A dose de fenilefrina utilizada no presente estudo aumentou significativamente a RVS, porém, não elevou a rigidez da parede arterial em relação aos valores basais.

Durante estados de vasodilatação induzidos pela infusão de nitroprussiato a análise de Bland-Altman demonstrou que o DC_{ACP} superestimou o DC_P em uma magnitude inaceitável do ponto de vista clínico. Comparativamente aos resultados observados durante a vasoconstrição induzida pela fenilefrina, a vasodilatação induzida pelo nitroprussiato aumentou a *média das diferenças* (de 0,2 L/min para 2,1 L/min) e a amplitude dos *limites de concordância* (de $\pm 0,9$ para $\pm 1,4$ L/min), resultando em *acurácia* e *precisão da concordância* pobres (“*bias*” percentual e *erro percentual* de 43% e 29%, respectivamente). Visto que a *PDC* e a *acurácia da concordância* entre os métodos avaliados foram diferentes dependendo do tipo de mudanças induzidas no estado hemodinâmico (infusão de fenilefrina ou de nitroprussiato), a habilidade da DC_{ACP} em detectar tendências de alterações no DC_P foi pobre, conforme demonstrado pelos *gráficos de quatro quadrantes* e de *coordenadas polares*. Estas observações confirmam resultados prévios que demonstraram que a análise de contorno de pulso com calibração não apresentou boa concordância em comparação com a termodiluição em indivíduos com instabilidade hemodinâmica devido à vasodilatação (Yamashita *et al.*, 2008). Embora existam relatos de boa concordância entre a DC_{ACP} e a o método de termodiluição, alguns autores concluíram que a concordância foi boa apesar da observação de valores elevados de *erro percentual* (Hamzaoui *et al.*, 2008; Monnet *et al.*, 2010) (Tabela 9).

A *PDM* (estimativa do *erro de mensuração aleatório*) da técnica de DC_{ACP} foi melhor que a *PDM* obtida com a utilização da DC_P , demonstrando que o *erro percentual* elevado foi influenciado por outros fatores, como o *erro de mensuração sistemático* (verdade ou “*trueness*”), corroborando a hipótese de que a *precisão do método* não é o único fator a influenciar a *PDC* (Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015). Como exemplo, pode-se tomar a *PDM* durante a vasodilatação induzida pelo nitroprussiato no presente estudo. Caso a estimativa da PDM_{TESTE} fosse calculada conforme descrito anteriormente ($PDM_{TESTE} = \sqrt{PDC_{REF \times TESTE}^2 - PDM_{REF}^2}$) (Cecconi *et al.*, 2009), o valor de PDM_{TESTE} obtido para a técnica de DC_{ACP} seria de 22,7%, enquanto a *precisão real* calculada foi de 1,9%, sendo inclusive melhor que a PDM_{REF} (3,6%). Estas observações corroboram com as recomendações atuais de que a *precisão* de cada método deve ser estudada e calculada separadamente, e não estimada a partir da *PDC* (Hapfelmeier, Cecconi e Saugel, 2015).

Portanto, fica claro que a PDM_{TESTE} seria superestimada de forma substancial caso fosse calculada através da $PDC_{REF \times TESTE}$. No entanto, uma boa *PDM* não necessariamente reflete boa acurácia ou boa concordância. Apesar da boa *PDM* (3,6%) apresentada, a infusão de nitroprussiato resultou em *acurácia da concordância* clinicamente inaceitável (“*bias*” percentual de 43%), bem como em *precisão da concordância* inadequada (*erro percentual* de 29%). Visto que a PDM_{TESTE} (DC_{ACP}) foi boa, é provável que a $PDC_{REF \times TESTE}$ (*erro percentual*) tenha sido inadequada durante a infusão de nitroprussiato devido à oscilação dos valores estimados pelo método teste (DC_{ACP}) ao redor do valor real (verdade ou “*trueness*”).

O *erro percentual* no presente estudo foi calculado através da fórmula: $1,96 \times sd / DC_{médio}$; onde *sd* corresponde ao *desvio padrão das diferenças* entre métodos e o $DC_{médio}$ corresponde ao valor médio de *DC* obtido através de cada gráfico de Bland-Altman ($(DC_{referência} + DC_{teste} / 2)$). Entretanto, não há uniformidade na forma de cálculo do $DC_{médio}$ na literatura. Enquanto alguns estudos calculam o $DC_{médio}$ da mesma forma que a utilizada no trabalho aqui apresentado, outras publicações não especificam a forma de cálculo do $DC_{médio}$, ou realizam este cálculo apenas com base no método de referência (Critchley e Critchley, 1999; Østergaard *et al.*, 2006; Hamzaoui *et al.*, 2008; Monnet *et al.*, 2010; Gruenewald *et al.*, 2011; Kutter *et al.*, 2015a; Kutter *et al.*, 2015b). Durante situações onde a *média das diferenças* entre métodos é próxima de zero, grandes alterações não seriam observadas no cálculo do *erro percentual*. No entanto, quando o método teste apresenta baixa acurácia, a influência da forma de cálculo do $DC_{médio}$ sobre os valores de *erro percentual* pode ser

cl clinicamente importante. Durante a infusão contínua de nitroprussiato no presente estudo, o *erro percentual* foi de 29%. Entretanto, o DC_{ACP} apresentou baixa *acurácia da concordância*, superestimando o DC_P em média em 2,1 L/min. Considerando esta superestimativa, os valores de $DC_{médio}$ calculados foram artificialmente elevados, o que ocasionou valores substancialmente reduzidos de *erro percentual*. Caso o *erro percentual* fosse calculado apenas com base no DC_P como estimativa do DC do estudo ($DC_{médio}$), o *erro percentual* subiria de 29% para 37%. O mesmo problema foi observado com o “*bias*” *percentual*, que se elevaria de 43% para 55% com o emprego apenas do DC_P para cálculo do $DC_{médio}$ durante a infusão de nitroprussiato. Muito embora os valores de *erro percentual* possam ter sido influenciados pela baixa *acurácia da concordância* entre o DC_{ACP} e o DC_P durante a infusão de nitroprussiato, optou-se por manter esta forma de cálculo visando possibilitar a comparação dos resultados do presente estudo com a literatura que utiliza metodologia similar.

Além da $PDC_{REF \times TESTE}$ inadequada, o DC_{ACP} apresentou habilidade pobre em detectar alterações no método de referência baseado na *análise gráfica em quatro quadrantes* e *análise gráfica em coordenadas polares*, evidenciada pela *taxa de concordância* < 90% (63%), *média angular das diferenças* > $\pm 5^\circ$ (38°), e *limites radiais de concordância* inferior e superior de 5° e 70° ($> \pm 30^\circ$) (Critchley, Lee e Ho, 2010; Critchley, Yang e Lee, 2011). Portanto, durante alterações agudas na RVS (vasoconstrição e vasodilatação induzidas farmacologicamente), o DC_{ACP} não pode ser recomendado para uso clínico, pois apresentou habilidade pobre em detectar mudanças no DC_P em cães.

Corroborando com os resultados do presente estudo, diversas publicações tem demonstrado concordância pobre entre o DC_{ACP} e a técnica de termodiluição durante alterações hemodinâmicas causadas por hemorragia, administração de vasopressores ou vasodilatadores ou reposição volêmica, com *média das diferenças* aumentada, *limites de concordância* largos, bem como *erros percentuais* elevados (Rodig *et al.*, 1999; Bein *et al.*, 2007; Yamashita *et al.*, 2008; Hadian *et al.*, 2010; Muller *et al.*, 2011; Proulx *et al.*, 2011; Kutter *et al.*, 2015a). Um resumo detalhado de estudos de comparação entre métodos de mensuração de DC encontrados na literatura, tanto em medicina, quanto em medicina veterinária, é apresentado nas Tabelas 7 e 8. Dentre os estudos revisados, poucos concluíram que houve boa concordância entre a técnica de DC_{ACP} e a técnica de termodiluição (Buhre *et al.*, 1999; Godje *et al.*, 2002; Hamzaoui *et al.*, 2008; Monnet *et al.*, 2010). Contudo, a

concordância foi considerada aceitável apesar de *erros percentuais* elevados e *limites de concordância* largos em algumas ocasiões (Tabela 8).

A análise da onda de pressão arterial mostrou que o nó dicrótico não foi claramente identificado durante a vasodilatação induzida pelo nitroprussiato. Estados de vasodilatação podem afetar o formato da onda de pressão arterial visto que o mesmo depende da onda de pressão anterógrada resultante da contração ventricular e da onda reflexa de pressão retrógrada resultante das propriedades mecânicas das artérias contra a válvula aórtica fechada imediatamente após o final da fase de ejeção, sendo esta onda de pressão retrógrada influenciada pela resistência e complacência arteriais (Jones *et al.*, 2002; Yamashita *et al.*, 2008). Este fenômeno pode ter atenuado ou inibido o aparecimento do nó dicrótico durante a infusão de nitroprussiato (Hoeksel *et al.*, 1997) e a falha do algoritmo em detectar o final da fase de ejeção (representada pelo nó dicrótico) durante a vasodilatação induzida pela infusão de nitroprussiato. Este fato pode ter levado a um aumento artificial da área sob a porção sistólica de pressão arterial, causando superestimativa dos valores de DC (Wesseling *et al.*, 1993).

Uma das limitações da técnica de termodiluição transpulmonar é o requerimento da inserção de um cateter arterial central. Artérias mais periféricas (como a artéria dorsal podal ou metatarsiana em cães) podem ser mais práticas para inserção do cateter arterial durante a rotina clínica e podem ser associadas a menores riscos de complicações. No entanto, existem relatos de que o software não foi capaz de identificar um bólus de 20 mL de solução salina resfriada para mensuração do DC_{TP} quando um cateter de termodiluição de 22 cm de comprimento foi posicionado na artéria metatarsiana (Shih *et al.*, 2011). Apesar de nenhuma complicação relacionada à inserção do cateter arterial ter sido observada no presente estudo, a cateterização da artéria femoral pode resultar em maior risco de sangramento e hematomas, e estas morbidades devem ser levadas em consideração se a técnica for utilizada em pacientes veterinários.

Limitações do estudo

O número relativamente pequeno de animais que participaram do estudo pode ser considerado como uma limitação. No entanto, esta limitação não comprometeu as conclusões do estudo visto que as diferenças entre a DC_{TP} e DC_{ACP} em relação à DC_P foram evidentes.

Além das limitações relativas ao número de animais, o presente estudo não forneceu informações sobre o efeito de diferentes volumes de indicador térmico para mensuração do DC_{TP} durante estados hipodinâmicos mais severos, como situações de baixo DC associadas ao choque hipovolêmico e/ou cardiogênico. Nestas condições, a técnica de termodiluição transpulmonar poderia apresentar maior tendência a superestimar os valores de DC reais e a definição do volume de indicador térmico ideal para minimizar este problema e melhorar a *acurácia e precisão do método* seria desejável.

Outra limitação do presente estudo consiste no fato de que o desempenho dos métodos de mensuração do DC não foi avaliado em todas as situações de instabilidade hemodinâmica. Enquanto na Fase I não se avaliou a concordância e a habilidade em detectar tendências entre o DC_{TP} e DC_P durante situações de vasodilatação e vasoconstrição, na Fase II o desempenho do DC_{ACP} não foi comparado ao DC_P em situações de mudanças no DC associadas à RVS estável. Tendo-se em vista que as condições hemodinâmicas observadas nas duas fases foram substancialmente diferentes, os resultados obtidos nas Fases I e II do estudo não podem ser comparados diretamente entre si.

Finalmente, o método empregado como referência para mensuração do DC no presente estudo (termodiluição de artéria pulmonar) também está sujeito a erros e pode não ser considerado o padrão ouro ideal para comparação a um método alternativo. Dentre as principais fontes de erro intrínsecas ao DC_P pode-se citar a perda de sinal térmico em estados de DC reduzido, resultando em superestimativa do valor real de DC. No entanto, esta perda de sinal térmico é minimizada pelo curto caminho a ser percorrido pela solução desde o local de injeção (veia cava ou átrio direito) até o sítio de mensuração da temperatura do sangue (artéria pulmonar) quando esta técnica é comparada à termodiluição transpulmonar. A mensuração do DC através de um transdutor de fluxo posicionado na raiz da artéria pulmonar seria a técnica que mais se aproximaria do padrão ouro de referência. Entretanto, por ser uma técnica altamente invasiva, esta não seria aceitável do ponto de vista ético no modelo animal utilizado no presente estudo.

Tabela 7: Compilação de artigos comparativos entre métodos de mensuração de débito cardíaco por termodiluição pulmonar (DC_P), transpulmonar (DC_{TP}) e por análise de contorno de pulso com calibração pelo método transpulmonar (DC_{ACP}) em animais.

Autor(es)	Espécie	Métodos avaliados	Análise de Bland-Altman*	Erro percentual	Gráficos em quatro quadrantes**	Gráficos polares***	Observações	Conclusão dos autores
Friedman <i>et al.</i>, 2002	Caninos	DC _P versus DC _{TP}	-0,04 ± 0,82 L/min	NR (calculado: 36%)	NR	NR	DC _{TP} : 10 mL(triplicata) Coeficiente de correlação: 0,95 Precisão (“bias”): -0,04 ± 0,41 L/min	DC _{TP} recomendado para uso clínico
Rupérez <i>et al.</i>, 2004	Suíños	DC _P versus DC _{ACP} ou DC _{TP} ?	0,28 ± 0,65 L/min (0,34-0,93 L/min)	NR	NR	NR	DC _P : 5 mL de indicador Coeficiente de correlação: 0,89	Boa correlação entre DC _P e DC _{TP}
Bein <i>et al.</i>, 2007	Suíños	DC _P versus DC _{ACP}	0,54 ± 1,46 L/min Hemorragia: -3,49 ± 6,12 L/min Norepinefrina: -8,01 ± 9,9 L/min	NR	NR	NR	DC _{TP} : 10 mL de indicador (triplicata)	Necessidade de recalibração frequente durante hemorragia e vasopressores
Piehl <i>et al.</i>, 2008	Suínos	DC _P versus DC _{TP}	0,14 ± 0,48 L/min	NR	NR	NR	DC _P : 5 ou 10 mL DC _{TP} : 10 mL (triplicata) Coeficiente de correlação: 0,96	Boa correlação entre DC _{TP} e DC _P
		DC _P versus DC _{ACP} recalibrado	0,11 ± 0,45 L/min	NR	NR	NR	Coeficiente de correlação: 0,97	Boa correlação entre DC _{ACP} e DC _P Necessidade de recalibração com mudanças de pressão ou volume

* Média das diferenças ± limites de concordância; **Taxas de concordância; *** Média do desvio angular ± limites radiais de concordância

NR: Não reportado

Tabela 7: (continuação)

Autor(es)	Espécie	Métodos avaliados	Análise de Bland-Altman*	Erro percentual	Gráficos em quatro quadrantes**	Gráficos polares***	Observações	Conclusão dos autores
Beaulieu, Keer e McDonnel, 2009	Gatos	DC _P versus DC _{TP}	-3,7 ± 32,2 mL/kg/min	NR (calculado: 29%)	NR	NR	DC _P : 1,5 mL DC _{TP} : 2 mL Repetido até obter 3 medidas variação < 10% Coeficiente de concordância 0,91	Boa concordância entre DC _P x DC _{TP}
Morgaz et al., 2014	Caninos	DC _P versus DC _{TP}	-0,04 ± 1,19 L/min/m ² (correto ± 2,33)	NR (calculado: 51%)	NR	NR	DC _P : 10 mL Não relata se foi triplicata Coeficiente correlação intraclasse: 0,915	Boa concordância entre DC _P x DC _{TP}
Kutter et al., 2015	Gatos	DC _P versus DC _{TP}	Bland-Altman para múltiplas medidas por indivíduo 73 ± 39 mL/kg/min	29,5%	94%	-5° ± 33°	DC _{TP} e DC _P : 3 mL Triplicata Apenas 3 gatos avaliados “bias” percentual: 55,4%	DC _{TP} acompanhou tendências DC _{TP} superestimou o DC _P
		DC _P versus DC _{ACP}	70 ± 73 mL/kg/min	Não relata valor médio de DC _{ACP}	82%	-10° ± 46°	Apenas 3 gatos avaliados Foram usadas as medidas mais próximas de DC Usou erro percentual < 30% como critério de aceitação	DC _{ACP} : habilidade pobre em detectar tendências
Kutter et al., 2015	Bezerros	DC _P versus DC _{TP}	Bland-Altman ajustado para múltiplas medidas por indivíduo -3 ± 61 mL/kg/min	31% (Usou mediana do índice cardíaco para cálculo)	90%	6° ± 43°	DC _P 10 mL Triplicata CV do DC _P : 5% CV do DC _{TP} : 12% Usou erro percentual < 30% como critério de aceitação do método testado	DC _{TP} : habilidade marginal em detectar tendências DC _P : permanecer como referência

* Média das diferenças ± limites de concordância; **Taxas de concordância; *** Média do desvio angular ± limites radiais de concordância

NR: Não reportado; CV: coeficiente de variação

Tabela 8: Compilação de artigos comparativos entre métodos de mensuração de débito cardíaco por termodiluição pulmonar (DC_P), transpulmonar (DC_{TP}) e por análise de contorno de pulso com calibração pelo método transpulmonar (DC_{ACP}) em humanos.

Autor(es)	Métodos avaliados	Análise de Bland-Altman*	Erro percentual	Gráficos em quatro quadrantes**	Gráficos polares***	Observações	Conclusão dos autores
Bock <i>et al.</i>, 1989	DC _P versus DC _{TP}	NR	NR	NR	NR	DC _P : 10 mL de indicador térmico DC _{TP} superestimou DC _P Coeficiente de correlação: 0,94	Estimativa válida entre DC _{TP} e DC _P
Buhre <i>et al.</i>, 1999	DC _P versus DC _{ACP}	0,003 ± 1,26 L/min	NR	NR	NR	DC _P e DC _{TP} : 10 mL de indicador térmico	Concordância entre DC _{ACP} e DC _P /DC _{TP} Acurácia e precisão aceitáveis
	DC _{TP} versus DC _{ACP}	0,27 ± 1,16 L/min					
Sakka, Reinhart e Meier-Hellmann, 1999	DC _P versus DC _{TP}	0,68 ± 1,24 L/min (sd:0,62)	NR	NR	NR	15-17 mL de indicador térmico Regressão linear: r = 0,97	Mensurações consistentes entre DC _{TP} e DC _P
Zollner <i>et al.</i>, 2000	DC _P versus DC _{TP}	0,21 ± 1,46 L/min (sd: 0,73)	NR	NR	NR	DC _P : 10 mL de indicador térmico (triplicata) DC _{TP} superestimou DC _P Análise de regressão linear: r = 0,96	“bias”, precisão e concordância aceitáveis entre DC _{TP} e DC _P
	DC _P versus DC _{ACP}	0,31 ± 2,5 L/min (sd: 1,25)	NR	NR	NR	DC _P : 10 mL de indicador térmico (triplicata) r = 0,88	“bias”, precisão e concordância aceitáveis entre DC _{ACP} e DC _P
Della Rocca <i>et al.</i>, 2002	DC _P versus DC _{TP}	Padrão 0,15 ± 1,74 L/min (2 sd)	NR	NR	NR	DC _P : 10 mL de indicador térmico	Boa concordância entre DC _{TP} e DC _P
	DC _P versus DC _{ACP}	0,04 ± 1,69 L/min	NR	NR	NR		Boa concordância entre DC _{ACP} e DC _P

* Média das diferenças ± limites de concordância; **Taxas de concordância; *** Média do desvio angular ± limites radiais de concordância

NR: Não reportado

Tabela 8: (continuação)

Autor(es)	Métodos avaliados	Análise de Bland-Altman*	Erro percentual	Gráficos em quatro quadrantes**	Gráficos polares***	Observações	Conclusão dos autores
Godje <i>et al.</i>, 2002	DC _{TP} versus DC _{ACP}	-0,2 ± 2,4 L/min	NR	NR	NR	DC _{TP} : 10-15 mL de indicador térmico (triplicata)	Confiável em pacientes hemodinamicamente instáveis
Østergaard <i>et al.</i>, 2006	DC _P versus DC _{TP}	-0,46 ± 1,1 L/min	21,2%	NR	NR	DC _P e DC _{TP} : 10-15 mL 4 medidas Precisão: DC _P : 0,41 L/min DC _{TP} : 0,48 L/min	Precisão similar DC _{TP} superestimou DC _P
	DC _P versus DC _{ACP}	0,07 ± 2,20 L/min	49,8%	NR	NR		Não houve concordância entre DC _P e DC _{ACP}
Gruenewald <i>et al.</i>, 2011	DC _{ACP} versus DC _{TP}	Bland-Altman ajustado para múltiplas medidas por indivíduo 0,16 ± 2,99 L/min	38%	NR	NR	DC _{TP} 15 mL Usou erro percentual para DC _P no DC _{TP} Não diz se foi triplicata	Dose de NE interferiu na concordância entre DC _{ACP} e DC _{TP}
Monnet <i>et al.</i>, 2010	DC _{ACP} versus DC _{TP}	Total: -0,07 ± 0,73 L/min/m ²	Pós intervenções: 22%	NR	NR	DC _{TP} 15 mL Triplicata Apenas “bias” (não apresenta limites de concordância) Coeficiente de correlação total: 0,73	Confiável e acurado durante expansão volêmica e NE

* Média das diferenças ± limites de concordância; **Taxas de concordância; *** Média do desvio angular ± limites radiais de concordância

NR: Não reportado

Tabela 8: (continuação)

Autor(es)	Métodos avaliados	Análise de Bland-Altman*	Erro percentual	Gráficos em quatro quadrantes**	Gráficos polares***	Observações	Conclusão dos autores
Hamzaoui <i>et al.</i>, 2008	DC _{ACP} versus DC _{TP}	Padrão Total: 0,12 ± 1,23 L/min/m ² Mudança RVS > 15%: 0,16 ± 1,24 L/min/m ²	Total: 35% Mudança RVS > 15%: 36%	NR	NR	DC _{TP} 15 mL (triplicata) r ² total: 0,68 Relata ± <i>sd</i> e não 2. <i>sd</i> CV do DC _{TP} : 7,1% CV do DC _{ACP} : 1,6%	Concordância entre DC _{ACP} e DC _{TP} não foi significativamente influenciada pela RVS.
Muller <i>et al.</i>, 2011	DC _{ACP} versus DC _{TP}	Padrão Total: 0,20 ± 2,18 L/min	Total: 33%	NR	NR	DC _{TP} 20 mL (triplicata) Relata ± <i>sd</i> e não 2. <i>sd</i> Manobras: fluido, inotrópico, vasopressor, ventilação CV do DC _{TP} : 4,4%	Discordância entre DC _{ACP} e DC _{TP}

* Média das diferenças ± limites de concordância; **Taxas de concordância; *** Média do desvio angular ± limites radiais de concordância

NR: Não reportado; CV: coeficiente de variação

7. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitiram concluir que:

- 1) As mensurações de DC_{TP} superestimam os valores de DC_P . O uso de 10 mL de indicador térmico para mensuração do DC_{TP} , quando comparado ao volume de 5 mL, resulta em melhor concordância (acurácia e precisão) e habilidade em detectar tendências no método de referência (DC_P). Entretanto, ambos os volumes de indicador térmico podem ser empregados clinicamente para mensuração do DC_{TP} em substituição ao DC_P em cães de médio porte.
- 2) A acurácia da concordância entre o DC_{ACP} com calibração e o DC_P parece não se deteriorar de forma substancial pela vasoconstrição induzida pela fenilefrina. Por outro lado, tanto a acurácia da concordância como a precisão da concordância entre o DC_{ACP} e o DC_P se tornam clinicamente inaceitáveis durante estados de vasodilatação induzidos pelo nitroprussiato. Além disto, a habilidade do DC_{ACP} em detectar alterações no método de referência (DC_P) é pobre durante alterações induzidas na RVS, reforçando a evidência de que o método de análise de contorno de pulso avaliado é inadequado para uso clínico em cães.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK. Cardiac output monitoring: an integrative perspective. Crit Care. 2011;15(2):214 Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc9996> >.

Beaulieu KE, Kerr CL, McDonell WN. Evaluation of transpulmonary thermodilution as a method to measure cardiac output in anesthetized cats. Can J Vet Res. 2009;73(1):1-6. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19337388> >.

Bein B, Meybohm P, Cavus E, Renner J, Tonner PH, Steinfath M, et al. The reliability of pulse contour-derived cardiac output during hemorrhage and after vasopressor administration. Anesth Analg. 2007;105(1):107-13. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000268140.02147.ed> >.

Belda FJ, Aguilar G, Teboul JL, Pestana D, Redondo FJ, Malbrain M, et al. Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring. Br J Anaesth. 2011;106(4):482-6. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq377> >.

Berton C, Cholley B. Equipment review: new techniques for cardiac output measurement--oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour analysis. Crit Care. 2002;6(3):216-21. Disponível em: < <http://link.springer.com/article/10.1186%2Fcc1492#page-1> >.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986;1(8476):307-10. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2868172> >.

Bland JM, Altman DG. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat.* 2007;17(4):571-82. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1080/10543400701329422> >.

Bock J, Deuflhard P, Hoeft A, Korb H, Wolpers HG, Steinmann J, et al. Thermal recovery after passage of the pulmonary circulation assessed by deconvolution. *J Appl Physiol* (1985). 1988;64(3):1210-6. Disponível em: < <http://jap.physiology.org/content/64/3/1210> >.

Bock JC, Barker BC, Mackersie RC, Tranbaugh RF, Lewis FR. Cardiac output measurement using femoral artery thermodilution in patients. 1989;4(2):106–11. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0883944189901251#> >.

Bossert T, Gummert JF, Bittner HB, Barten M, Walther T, Falk V, et al. Swan-Ganz catheter-induced severe complications in cardiac surgery: right ventricular perforation, knotting, and rupture of a pulmonary artery. *J Card Surg.* 2006;21(3):292-5. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8191.2006.00235.x> >.

Buhre W, Weyland A, Kazmaier S, Hanekop GG, Baryalei MM, Sydow M, et al. Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999;13(4):437-40. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(99\)90216-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(99)90216-1) >.

Cecconi M, Rhodes A, Poloniecki J, Della Rocca G, Grounds RM. Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies--with specific reference to the measurement of cardiac output. *Crit Care.* 2009;13(1):201. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc7129> >.

Chamos C, Vele L, Hamilton M, Cecconi M. Less invasive methods of advanced hemodynamic monitoring: principles, devices, and their role in the perioperative hemodynamic optimization. *Perioper Med (Lond)*. 2013;2(1):19. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/2047-0525-2-19> >.

Chen S, Lin P, Du Z, Lan F, Wu S, Zhong T, et al. Comparison of the accuracy of transpulmonary thermodilution measurement using indicators of different temperatures. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5711-4. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664096> >.

Corley KT, Donaldson LL, Durando MM, Birks EK. Cardiac output technologies with special reference to the horse. *J Vet Intern Med*. 2003;17(3):262-72. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02447.x> >.

Cousins TR, O'Donnell JM. Arterial cannulation: a critical review. *AANA J*. 2004;72(4):267-71. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15354915> >.

Critchley LA, Critchley JA. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput*. 1999;15(2):85-91. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1023/A:1009982611386> >.

Critchley LA, Lee A, Ho AM. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesth Analg*. 2010;111(5):1180-92. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181f08a5b> >.

Critchley LA, Yang XX, Lee A. Assessment of trending ability of cardiac output monitors by polar plot methodology. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(3):536-46. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.01.003> >.

Cruz K, Franklin C. The pulmonary artery catheter: uses and controversies. *Crit Care Clin*. 2001;17(2):271-91. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0704\(05\)70167-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70167-6) >.

de Wilde RB, Schreuder JJ, van den Berg PC, Jansen JR. An evaluation of cardiac output by five arterial pulse contour techniques during cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2007;62(8):760-8. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05135.x> >.

Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth*. 2002;88(3):350-6. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11990265> >.

Elkayam U, Berkley R, Azen S, Weber L, Geva B, Henry WL. Cardiac output by thermodilution technique. Effect of injectate's volume and temperature on accuracy and reproducibility in the critically ill patient. *Chest*. 1983;84(4):418-22. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6352195> >.

Esper SA, Pinsky MR. Arterial waveform analysis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(4):363-80. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2014.08.002> >.

Friedman Z, Berkenstadt H, Margalit N, Segal E, Perel A. Cardiac output assessed by arterial thermodilution during exsanguination and fluid resuscitation: experimental validation against a reference technique. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(5):337-40. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/00003643-200205000-00004> >.

Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol.* 1971;27(4):392-6. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(71\)90436-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(71)90436-X) >.

Ganz W, Swan HJ. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol.* 1972;29(2):241-6. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(72\)90635-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(72)90635-2) >.

Godje O, Hoke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B, et al. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med.* 2002;30(1):52-8. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902287> >.

Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med.* 1999;27(11):2407-12. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10579256> >.

Gruenewald M, Meybohm P, Renner J, Broch O, Caliebe A, Weiler N, et al. Effect of norepinephrine dosage and calibration frequency on accuracy of pulse contour-derived cardiac output. *Crit Care.* 2011;15(1):R22. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc9967> >.

Gödje O, Höke K, Lamm P, Schmitz C, Thiel C, Weinert M, et al. Continuous, less invasive, hemodynamic monitoring in intensive care after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46(4):242-9. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9776501> >.

Hadian M, Kim HK, Severyn DA, Pinsky MR. Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters. *Crit Care.* 2010;14(6):R212. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc9335> >.

Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM, Spurling RG. Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure relates to the cardiac output. *Am J Physiol.* 1928;84:338-44. Disponível em: < <http://ajplegacy.physiology.org/content/84/2/338#> >.

Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D, Teboul JL. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med.* 2008;36(2):434-40. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.ob013e318161fec4> >.

Hapfelmeier A, Cecconi M, Saugel B. Cardiac output method comparison studies: the relation of the precision of agreement and the precision of method. *J Clin Monit Comput.* 2015 [epub ahead of print]. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10877-015-9711-x> >.

Harris AP, Miller CF, Beattie C, Rosenfeld GI, Rogers MC. The slowing of sinus rhythm during thermodilution cardiac output determination and the effect of altering injectate temperature. *Anesthesiology.* 1985;63(5):540-1. Disponível em: < <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1954974> >.

Hartnack S. Issues and pitfalls in method comparison studies. *Vet Anaesth Analg*. 2014;41(3):227-32. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/vaa.12143> >.

Hoeksel SA, Jansen JR, Blom JA, Schreuder JJ. Detection of dicrotic notch in arterial pressure signals. *J Clin Monit*. 1997;13(5):309-16. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338845> >.

Holm C, Melcer B, Horbrand F, Henckel von Donnersmarck G, Muhlbauer W. Arterial thermodilution: an alternative to pulmonary artery catheter for cardiac output assessment in burn patients. *Burns*. 2001;27(2):161-6. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179\(00\)00088-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179(00)00088-7) >.

Jones CJ, Sugawara M, Kondoh Y, Uchida K, Parker KH. Compression and expansion wavefront travel in canine ascending aortic flow: wave intensity analysis. *Heart Vessels*. 2002;16(3):91-8. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027238> >.

Kutter AP, Bektas RN, Hofer CK, Larenza Menzies MP, Bettschart-Wolfensberger R. Trending ability and limitations of transpulmonary thermodilution and pulse contour cardiac output measurement in cats as a model for pediatric patients. *J Clin Monit Comput*. 2015;29(3):377-83. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10877-014-9615-1> >.

Kutter AP, Jud Schefer RS, Bircher B, Bleul U, Bettschart-Wolfensberger R. Comparison of pulmonary artery and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements in unsedated newborn calves. *Vet Anaesth Analg*. 2015;42(6):614-22. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/vaa.12243> >.

Lee AJ, Cohn JH, Ranasinghe JS. Cardiac output assessed by invasive and minimally invasive techniques. *Anesthesiol Res Pract.* 2011;2011:475151. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2011/475151> >.

Lemson J, de Boode WP, Hopman JC, Singh SK, van der Hoeven JG. Validation of transpulmonary thermodilution cardiac output measurement in a pediatric animal model. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(3):313-9. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e31816c6fa1> >.

Linton RA, Jonas MM, Tibby SM, Murdoch IA, O'Brien TK, Linton NW, et al. Cardiac output measured by lithium dilution and transpulmonary thermodilution in patients in a paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2000;26(10):1507-11. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11126264> >.

Litton E, Morgan M. The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40(3):393-409. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577904> >.

Lopez-Herce J, Bustinza A, Sancho L, Mencia S, Carrillo A, Moral R, et al. Cardiac output and blood volume parameters using femoral arterial thermodilution. *Pediatr Int.* 2009;51(1):59-65. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02654.x> >.

Marik PE. Noninvasive cardiac output monitors: a state-of the-art review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(1):121-34. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2012.03.022> >.

Monnet X, Anguel N, Naudin B, Jabot J, Richard C, Teboul JL. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Crit Care*. 2010;14(3):R109. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc9058> >.

Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care*. 2011;15(4):R204. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/cc10421> >.

Montenij LJ, de Waal EE, Buhre WF. Arterial waveform analysis in anesthesia and critical care. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(6):651-6. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e32834cd2d9> >.

Morgaz J, Granados Mdel M, Munoz-Rascon P, Dominguez JM, Fernandez-Sarmiento JA, Gomez-Villamandos RJ, et al. Comparison of thermodilution, lithium dilution, and pulse contour analysis for the measurement of cardiac output in 3 different hemodynamic states in dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2014;24(5):562-70. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/vec.12219> >.

Muller L, Candela D, Nyonzima L, Mattatia L, Suehs C, Fabbro-Peray P, et al. Disagreement between pulse contour analysis and transpulmonary thermodilution for cardiac output monitoring after routine therapeutic interventions in ICU patients with acute circulatory failure. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(9):664-9. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e328346adda> >.

Muralidhar K. Complication of femoral artery pressure monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998;12(1):128-9. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(98\)90086-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(98)90086-6) >.

Nishikawa T, Dohi S. Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth*. 1993;40(2):142-53. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/bf03011312> >.

O'Rourke MF, Yaginuma T. Wave reflections and the arterial pulse. *Arch Intern Med*. 1984;144(2):366-71. Disponível em: < <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?volume=144&page=366> >.

Ostergaard M, Nielsen J, Rasmussen JP, Berthelsen PG. Cardiac output--pulse contour analysis vs. pulmonary artery thermodilution. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(9):1044-9. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16987334> >.

Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest*. 1992;102(4):1193-8. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1395767> >.

Perrino AC, Jr., O'Connor T, Luther M. Transtracheal Doppler cardiac output monitoring: comparison to thermodilution during noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 1994;78(6):1060-6. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8198259> >.

Piehl MD, Manning JE, McCurdy SL, Rhue TS, Kocis KC, Cairns CB, et al. Pulse contour cardiac output analysis in a piglet model of severe hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1189-95. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e31816592a3> >.

Porhomayon J, El-Solh A, Papadakos P, Nader ND. Cardiac output monitoring devices: an analytic review. *Intern Emerg Med*. 2012;7(2):163-71. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-011-0738-9> >.

Proulx F, Lemson J, Choker G, Tibby SM. Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(4):459-66. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182070959> >.

Renner LE, Morton MJ, Sakuma GY. Indicator amount, temperature, and intrinsic cardiac output affect thermodilution cardiac output accuracy and reproducibility. *Crit Care Med*. 1993;21(4):586-97. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8472580> >.

Reuter DA, Huang C, Edrich T, Shernan SK, Eltzschig HK. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg*. 2010;110(3):799-811. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cc885a> >.

Rodig G, Prasser C, Keyl C, Liebold A, Hobbhahn J. Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth*. 1999;82(4):525-30. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10472216> >.

Ruperez M, Lopez-Herce J, Garcia C, Sanchez C, Garcia E, Vigil D. Comparison between cardiac output measured by the pulmonary arterial thermodilution technique and that measured by the femoral arterial thermodilution technique in a pediatric animal model. *Pediatr Cardiol*. 2004;25(2):119-23. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-003-0450-2> >.

Sagawa K, Lie RK, Schaefer J. Translation of Otto Frank's paper "Die Grundform des Arteriellen Pulses" *Zeitschrift fur Biologie* 37: 483-526 (1899). *J Mol Cell Cardiol*. 1990;22(3):253-4. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/0022-2828\(90\)91459-K](http://dx.doi.org/10.1016/0022-2828(90)91459-K) >.

Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1999;25(8):843-6. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050962> >.

Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput.* 2012;26(5):347-53. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22806214> >.

Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care.* 2002;6(3):199-204. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC137445/> >.

Shih A, Maisenbacher HW, Bandt C, Ricco C, Bailey J, Rivera J, et al. Assessment of cardiac output measurement in dogs by transpulmonary pulse contour analysis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2011;21(4):321-7 Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-4431.2011.00651.x> >.

Skowno JJ, Broadhead M. Cardiac output measurement in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(11):1019-28. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02720.x> >.

Squara P, Cecconi M, Rhodes A, Singer M, Chiche JD. Tracking changes in cardiac output: methodological considerations for the validation of monitoring devices. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1801-8. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-009-1570-9> >.

Squara P, Imhoff M, Cecconi M. Metrology in medicine: from measurements to decision, with specific reference to anesthesia and intensive care. *Anesth Analg*. 2015;120(1):66-75. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000000477> >.

Stetz C, Miller R, Kelly G, Raffin T. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(6):1001-4. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6758640 >.

Stewart GN. Researches on the circulation time and on the influences which affect it. *J Physiol*. 1897;22(3):159-83. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1897.sp000684> >.

Thiele RH, Bartels K, Gan TJ. Cardiac output monitoring: a contemporary assessment and review. *Crit Care Med*. 2015;43(1):177-85. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000000608> >.

Thiele RH, Durieux ME. Arterial waveform analysis for the anesthesiologist: past, present, and future concepts. *Anesth Analg*. 2011;113(4):766-76. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e31822773ec> >.

Tibballs J, Hochmann M, Osborne A, Carter B. Accuracy of the BoMED NCCOM3 bioimpedance cardiac output monitor during induced hypotension: an experimental study in dogs. *Anaesth Intensive Care*. 1992;20(3):326-31. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1524173> >.

van den Berg PC, Grimbergen CA, Spaan JA, Pinsky MR. Positive pressure inspiration differentially affects right and left ventricular outputs in postoperative cardiac surgery patients. J Crit Care. 1997;12(2):56-65. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9165413> >.

van Grondelle A, Ditchey RV, Groves BM, Wagner WW, Jr., Reeves JT. Thermodilution method overestimates low cardiac output in humans. Am J Physiol. 1983;245(4):H690-2. Disponível em: < <http://ajpheart.physiology.org/content/245/4/H690.long> >.

Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, Et a. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. Adv Cardiovasc Phys. 1983;5(2):16-52.

Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. J Appl Physiol (1985). 1993;74(5):2566-73. Disponível em: < <http://jap.physiology.org/content/74/5/2566.long> >.

Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. N Engl J Med. 2006;354(21):2213-24. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061895> >.

Yamashita K, Nishiyama T, Yokoyama T, Abe H, Manabe M. The effects of vasodilation on cardiac output measured by PiCCO. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008;22(5):688-92. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2008.04.007> >.

Zollner C, Haller M, Weis M, Morstedt K, Lamm P, Kilger E, et al. Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: a prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2000;14(2):125-9. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(00\)90003-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(00)90003-X) >.

GLOSSÁRIO

Para padronização, serão usadas as seguintes definições, baseadas nas definições do *International Bureau of Weights and Measures* (Squara, Imhoff e Cecconi, 2015):

Acurácia (accuracy): Proximidade da concordância entre um valor medido e o valor real, que pode ser avaliada através do erro mensurado. Acurácia qualifica uma única medida. Estimada através da diferença.

Acurácia da concordância (accuracy of agreement): Média aritmética das diferenças entre as mensurações realizadas através dos métodos. Representada pelo “*bias*” ou média das diferenças obtidos através da análise de Bland-Altman. Estimada através do “*bias*” *percentual*.

“*Bias*” *percentual (percentage “bias”)*: Calculado através do “*bias*” e do $DC_{\text{médio}}$. Estimativa da *acurácia da concordância*.

Concordância (agreement): Estimada através da diferença entre as mensurações realizadas pelos dois métodos para o mesmo valor real. Possui dois componentes: *acurácia da concordância* e *precisão da concordância*.

Erro de mensuração (measurement error): Quantidade do valor medido menos a quantidade do valor real. O erro mensurado pode ser *sistemático* (“*bias*”) qualificando a inverdade, ou *aleatório*, qualificando a imprecisão.

Erro de mensuração aleatório (random measurement error): Componente do erro mensurado que varia de maneira imprevisível, sendo estimado pelo *desvio padrão* e coeficiente de variação. Qualifica a *precisão*.

Erro de mensuração sistemático (systematic measurement error): Componente do erro mensurado que permanece constante durante mensurações em replicata ou varia de forma previsível, sendo estimado pelo “*bias*”. Qualifica a *verdade*.

Erro percentual (percentage error): Calculado através do desvio padrão da média das diferenças (limites de concordância) e do $DC_{\text{médio}}$. Estimativa da *precisão da concordância*.

Incerteza (uncertainty): Parâmetro que caracteriza a dispersão da quantidade do valor sendo baseada na informação utilizada, sendo avaliada através do desvio padrão e coeficiente de variação.

Precisão (precision): Proximidade da concordância entre medidas replicadas obtidas pelo mesmo equipamento durante condições específicas, avaliada através do *erro de mensuração aleatório* (desvio padrão, coeficiente de variação). A precisão é necessariamente derivada do desvio padrão de medidas repetidas.

Precisão da concordância (precision of agreement): Precisão derivada da análise de Bland-Altman, sendo estimada através do desvio padrão da média das diferenças (limites de concordância). Descreve a variabilidade da concordância entre os métodos. Estimada através do *erro percentual*.

Precisão do método (precision of method): similaridade entre medidas repetidas obtidas através de um método para o mesmo e único valor real. Relacionada ao *erro de mensuração aleatório*. Estimada através do desvio padrão e coeficiente de variação de medidas repetidas.

Quantidade (quantity): Propriedade caracterizada por uma dimensão, uma unidade e um valor.

Repetibilidade (repeatability): Precisão durante as mesmas condições de mensuração e durante um curto período de tempo, sendo estimada através do desvio padrão e coeficiente de variação.

Reprodutibilidade (reproducibility): Precisão durante condições diferentes de mensuração, sendo estimada através do desvio padrão e coeficiente de variação.

Valor real (true value): quantidade única determinada em um tempo específico, sendo sempre desconhecida.

Verdade (trueness): Proximidade da concordância entre a média de replicatas infinitas medidas e o valor real ou de referência. Relacionada ao *erro de mensuração sistemático* estimado através do “*bias*” (valor médio mensurado – valor real). A verdade é necessariamente derivada de medidas repetidas.

APÊNDICES

Apêndice 1. Valores individuais de débito cardíaco (L/min) obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 10 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 $\mu\text{g/kg/min}$) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas.

10 mL		DC_P	DC_{TP}	Diferença	Média
Animal 1	Isoflurano 1,5 CAM	2,46	2,84	0,38	2,65
		2,61	2,80	0,19	2,71
		3,49	3,64	0,15	3,57
	Dobutamina 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$	4,94	5,25	0,31	5,10
		5,34	5,43	0,09	5,39
		4,91	5,03	0,12	4,97
	Dobutamina 5 $\mu\text{g/kg/min}$	6,40	6,73	0,33	6,57
		6,04	6,10	0,06	6,07
		6,02	6,18	0,16	6,10
	Remifentanil 0,3 $\mu\text{g/kg/min}$	2,22	2,73	0,51	2,48
		2,21	2,70	0,49	2,46
		2,26	2,80	0,54	2,53
	Remifentanil 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$	1,93	2,42	0,49	2,18
		1,98	2,39	0,41	2,19
		1,98	2,38	0,40	2,18
Animal 2	Isoflurano 1,5 CAM	1,51	1,75	0,24	1,63
		1,58	1,86	0,28	1,72
		1,67	1,99	0,32	1,83
	Dobutamina 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$	4,07	4,44	0,37	4,26
		4,12	4,37	0,25	4,25
		4,13	4,43	0,30	4,28
	Dobutamina 5 $\mu\text{g/kg/min}$	6,40	6,51	0,11	6,46
		6,18	5,72	-0,46	5,95
		6,43	6,17	-0,26	6,30
	Remifentanil 0,3 $\mu\text{g/kg/min}$	1,68	1,99	0,31	1,84
		1,63	1,97	0,34	1,80
		1,65	2,03	0,38	1,84
	Remifentanil 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$	1,33	1,71	0,38	1,52
		1,60	1,99	0,39	1,80
		1,56	2,00	0,44	1,78

Apêndice 1. Valores individuais de débito cardíaco (L/min) obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 10 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 µg/kg/min) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 µg/kg/min), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas (Continuação).

10 mL		DC _P	DC _{TP}	Diferença	Média
Animal 3	Isoflurano 1,5 CAM	1,62	2,20	0,58	1,91
		1,75	2,34	0,59	2,05
		1,72	2,35	0,63	2,04
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,07	4,41	0,34	4,24
		3,98	4,35	0,37	4,17
		4,51	4,76	0,25	4,64
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,99	6,93	-0,06	6,96
		6,28	5,85	-0,43	6,07
		6,40	6,01	-0,39	6,21
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,85	2,11	0,26	1,98
		1,85	2,18	0,33	2,02
		1,94	2,26	0,32	2,10
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	2,16	2,52	0,36	2,34
		2,07	2,41	0,34	2,24
		2,17	2,50	0,33	2,34
Animal 4	Isoflurano 1,5 CAM	3,23	3,54	0,31	3,39
		3,35	3,66	0,31	3,51
		3,46	3,72	0,26	3,59
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	5,30	5,93	0,63	5,62
		5,46	6,08	0,62	5,77
		5,65	6,33	0,68	5,99
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,87	7,62	0,75	7,25
		7,55	8,23	0,68	7,89
		7,49	8,24	0,75	7,87
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,91	2,38	0,47	2,15
		1,98	2,42	0,44	2,20
		2,02	2,53	0,51	2,28
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,94	2,38	0,44	2,16
		1,95	2,54	0,59	2,25
		1,95	2,50	0,55	2,23

Apêndice 1. Valores individuais de débito cardíaco (L/min) obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 10 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 µg/kg/min) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 µg/kg/min), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas (Continuação).

10 mL		DC _P	DC _{TP}	Diferença	Média
Animal 5	Isoflurano 1,5 CAM	2,47	2,72	0,25	2,60
		2,57	2,8	0,23	2,69
		2,48	2,74	0,26	2,61
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	3,9	4,19	0,29	4,05
		4,15	4,57	0,42	4,36
		4,28	4,64	0,36	4,46
	Dobutamina 5 µg/kg/min	5,93	6,05	0,12	5,99
		5,77	6,49	0,72	6,13
		6,5	6,56	0,06	6,53
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,93	2,73	0,8	2,33
		1,84	2,72	0,88	2,28
		1,92	2,74	0,82	2,33
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,7	2,32	0,62	2,01
		1,74	2,37	0,63	2,06
		1,75	2,47	0,72	2,11
Animal 6	Isoflurano 1,5 CAM	1,37	1,54	0,17	1,46
		1,38	1,55	0,17	1,47
		1,43	1,65	0,22	1,54
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,86	5,36	0,5	5,11
		5,07	5,26	0,19	5,17
		4,89	5,24	0,35	5,07
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,73	7,12	0,39	6,93
		7,11	7,33	0,22	7,22
		6,68	7,12	0,44	6,9
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,34	1,57	0,23	1,46
		1,34	1,61	0,27	1,48
		1,34	1,57	0,23	1,46
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	NR	NR	NR	NR
		NR	NR	NR	NR
		NR	NR	NR	NR

NR: Mensurações não realizadas para evitar depressão cardiovascular excessiva. O animal apresentou DC reduzido, já na menor taxa de infusão de remifentanil.

Apêndice 1. Valores individuais de débito cardíaco (L/min) obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 10 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 µg/kg/min) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 µg/kg/min), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas (Continuação).

10 mL		DC _P	DC _{TP}	Diferença	Média
Animal 7	Isoflurano 1,5 CAM	2,66	2,99	0,33	2,83
		2,80	3,12	0,32	2,96
		2,75	3,16	0,41	2,96
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,44	5,25	0,81	4,85
		4,75	5,29	0,54	5,02
		4,67	5,34	0,67	5,01
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,30	7,16	0,86	6,73
		6,37	6,72	0,35	6,55
		6,26	7,16	0,90	6,71
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	2,03	2,29	0,26	2,16
		2,07	2,47	0,40	2,27
		2,05	2,48	0,43	2,27
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,79	2,15	0,36	1,97
		1,81	2,19	0,38	2,00
		1,81	2,14	0,33	1,98
Animal 8	Isoflurano 1,5 CAM	1,97	2,03	0,06	2,00
		1,96	2,08	0,12	2,02
		1,94	2,13	0,19	2,04
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	5,21	5,37	0,16	5,29
		5,52	5,59	0,07	5,56
		5,31	5,52	0,21	5,42
	Dobutamina 5 µg/kg/min	8,54	7,69	-0,85	8,12
		8,08	7,25	-0,83	7,67
		8,21	7,39	-0,82	7,80
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	2,18	2,45	0,27	2,32
		2,19	2,57	0,38	2,38
		2,23	2,64	0,41	2,44
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,92	2,41	0,49	2,17
		1,91	2,36	0,45	2,14
		1,96	2,40	0,44	2,18

Apêndice 2. Valores individuais de débito cardíaco obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 5 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 µg/kg/min) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 µg/kg/min), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas.

5 mL		DC _P	DC _{TP}	Diferença	Média
Animal 1	Isoflurano 1,5 CAM	3,35	3,87	0,52	3,61
		2,87	3,68	0,81	3,28
		3,33	4,06	0,73	3,70
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	5,17	6,64	1,47	5,91
		4,64	5,84	1,2	5,24
		4,63	6,08	1,45	5,36
	Dobutamina 5 µg/kg/min	5,45	7,31	1,86	6,38
		5,51	7,37	1,86	6,44
		5,97	7,34	1,37	6,66
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	2,44	3,01	0,57	2,73
		2,32	2,93	0,61	2,63
		2,36	2,9	0,54	2,63
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	2,17	2,7	0,53	2,44
		2,02	2,52	0,5	2,27
		2,02	2,53	0,51	2,28
Animal 2	Isoflurano 1,5 CAM	1,72	2,31	0,59	2,02
		1,88	2,42	0,54	2,15
		1,81	2,4	0,59	2,11
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	3,99	5,05	1,06	4,52
		3,88	4,86	0,98	4,37
		4,15	4,83	0,68	4,49
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,01	7	0,99	6,51
		5,91	6,16	0,25	6,04
		6,14	6,03	-0,11	6,09
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,66	2,02	0,36	1,84
		1,56	1,94	0,38	1,75
		1,64	2,05	0,41	1,85
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,83	2,5	0,67	2,17
		1,81	2,33	0,52	2,07
		1,73	2,33	0,6	2,03

Apêndice 2. Valores individuais de débito cardíaco obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 5 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 $\mu\text{g/kg/min}$) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas (Continuação).

5 mL		DC_P	DC_{TP}	Diferença	Média
Animal 3	Isoflurano 1,5 CAM	1,66	2,42	0,76	2,04
		1,79	2,89	1,1	2,34
		1,75	2,5	0,75	2,13
	Dobutamina 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$	4,53	5,26	0,73	4,90
		4,59	5,3	0,71	4,95
		5,65	5,6	-0,05	5,63
	Dobutamina 5 $\mu\text{g/kg/min}$	6,37	6,41	0,04	6,39
		6,43	6,7	0,27	6,57
		6,55	6,73	0,18	6,64
	Remifentanil 0,3 $\mu\text{g/kg/min}$	1,98	2,33	0,35	2,16
		1,89	2,42	0,53	2,16
		1,8	2,2	0,4	2,00
	Remifentanil 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$	1,83	2,41	0,58	2,12
		2	2,67	0,67	2,34
		1,98	2,74	0,76	2,36
Animal 4	Isoflurano 1,5 CAM	3,5	3,96	0,46	3,73
		3,56	3,98	0,42	3,77
		3,96	4,4	0,44	4,18
	Dobutamina 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$	5,21	5,99	0,78	5,60
		5,42	5,83	0,41	5,63
		5,24	5,93	0,69	5,59
	Dobutamina 5 $\mu\text{g/kg/min}$	7,14	7,95	0,81	7,55
		6,57	8,54	1,97	7,56
		6,82	8,23	1,41	7,53
	Remifentanil 0,3 $\mu\text{g/kg/min}$	1,92	2,51	0,59	2,22
		1,96	2,55	0,59	2,26
		2,04	2,51	0,47	2,28
	Remifentanil 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$	1,99	2,57	0,58	2,28
		2,03	2,56	0,53	2,30
		1,98	2,53	0,55	2,26

Apêndice 2. Valores individuais de débito cardíaco obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 5 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 µg/kg/min) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 µg/kg/min), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas (Continuação).

5 mL		DC _P	DC _{TP}	Diferença	Média
Animal 5	Isoflurano 1,5 CAM	2,57	2,98	0,41	2,78
		2,87	3,22	0,35	3,05
		2,45	2,73	0,28	2,59
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,28	5,12	0,84	4,70
		5,1	5,21	0,11	5,16
		4,15	4,69	0,54	4,42
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,04	6,82	0,78	6,43
		6,15	6,75	0,6	6,45
		5,47	6,83	1,36	6,15
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	2,01	3,03	1,02	2,52
		2,06	2,84	0,78	2,45
		2,06	3,11	1,05	2,59
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	2,11	3,05	0,94	2,58
		2,02	2,95	0,93	2,49
		2,18	2,97	0,79	2,58
Animal 6	Isoflurano 1,5 CAM	1,39	1,71	0,32	1,55
		1,27	1,46	0,19	1,37
		1,3	1,53	0,23	1,42
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,67	5,17	0,5	4,92
		4,36	5,26	0,9	4,81
		4,88	5,76	0,88	5,32
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,96	7,9	0,94	7,43
		6,72	7,37	0,65	7,05
		6,82	7,6	0,78	7,21
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,37	1,7	0,33	1,54
		1,39	1,71	0,32	1,55
		1,32	1,63	0,31	1,48
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	NR	NR	NR	NR
		NR	NR	NR	NR
		NR	NR	NR	NR

NR: Mensurações não realizadas para evitar depressão cardiovascular excessiva. O animal apresentou DC reduzido, já na menor taxa de infusão de remifentanil.

Apêndice 2. Valores individuais de débito cardíaco obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 5 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 µg/kg/min) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 µg/kg/min), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas (Continuação).

5 mL		DC _P	DC _{TP}	Diferença	Média
Animal 7	Isoflurano 1,5 CAM	2,57	3,13	0,56	2,85
		2,75	3,29	0,54	3,02
		2,67	3,08	0,41	2,88
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,84	6,3	1,46	5,57
		4,32	5,51	1,19	4,92
		4,35	5,55	1,2	4,95
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,36	7,77	1,41	7,07
		6,62	6,89	0,27	6,76
		6,25	6,59	0,34	6,42
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,92	2,42	0,5	2,17
		2,04	2,5	0,46	2,27
		2,17	2,58	0,41	2,38
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,75	2,18	0,43	1,97
		1,79	2,12	0,33	1,96
		1,8	2,13	0,33	1,97
Animal 8	Isoflurano 1,5 CAM	1,88	2,18	0,3	2,03
		2,14	2,14	0	2,14
		2,2	2,25	0,05	2,23
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,7	5,26	0,56	4,98
		4,96	5,39	0,43	5,18
		5,06	5,34	0,28	5,20
	Dobutamina 5 µg/kg/min	7,95	7,86	-0,09	7,91
		8	7,58	-0,42	7,79
		8,35	8,02	-0,33	8,19
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	2,07	2,66	0,59	2,37
		2,09	2,58	0,49	2,34
		2,22	2,78	0,56	2,50
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	2,09	2,65	0,56	2,37
		2,07	2,55	0,48	2,31
		2,14	2,61	0,47	2,38

Apêndice 3. Médias dos 3 valores individuais de débito cardíaco obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 10 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 µg/kg/min) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 µg/kg/min), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas.

	10 mL	DC _P	DC _{TP}	Diferença	Média
Animal 1	Isoflurano 1,5 CAM	2,853	3,093	0,240	2,973
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	5,063	5,237	0,173	5,150
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,153	6,337	0,183	6,245
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	2,230	2,743	0,513	2,487
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,963	2,397	0,433	2,180
Animal 2	Isoflurano 1,5 CAM	1,587	1,867	0,280	1,727
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,107	4,413	0,307	4,260
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,337	6,133	-0,203	6,235
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,653	1,997	0,343	1,825
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,497	1,900	0,403	1,698
Animal 3	Isoflurano 1,5 CAM	1,697	2,297	0,600	1,997
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,187	4,507	0,320	4,347
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,557	6,263	-0,293	6,410
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,880	2,183	0,303	2,032
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	2,133	2,477	0,343	2,305
Animal 4	Isoflurano 1,5 CAM	3,347	3,640	0,293	3,493
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	5,470	6,113	0,643	5,792
	Dobutamina 5 µg/kg/min	7,303	8,030	0,727	7,667
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,970	2,443	0,473	2,207
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,947	2,473	0,527	2,210

Apêndice 3. Médias dos 3 valores individuais de débito cardíaco obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 10 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 µg/kg/min) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 µg/kg/min), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas (Continuação).

10 mL		DC _P	DC _{TP}	Diferença	Média
Animal 5	Isoflurano 1,5 CAM	2,507	2,753	0,247	2,630
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,110	4,467	0,357	4,288
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,067	6,367	0,300	6,217
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,897	2,730	0,833	2,313
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,730	2,387	0,657	2,058
Animal 6	Isoflurano 1,5 CAM	1,393	1,580	0,187	1,487
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,940	5,287	0,347	5,113
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,840	7,190	0,350	7,015
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,340	1,583	0,243	1,462
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	NR	NR	NR	NR
Animal 7	Isoflurano 1,5 CAM	2,737	3,090	0,353	2,913
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,620	5,293	0,673	4,957
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,310	7,013	0,703	6,662
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	2,050	2,413	0,363	2,232
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,803	2,160	0,357	1,982
Animal 8	Isoflurano 1,5 CAM	1,957	2,080	0,123	2,018
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	5,347	5,493	0,147	5,420
	Dobutamina 5 µg/kg/min	8,277	7,443	-0,833	7,860
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	2,200	2,553	0,353	2,377
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,930	2,390	0,460	2,160

NR: Mensurações não realizadas para evitar depressão cardiovascular excessiva. O animal apresentou DC reduzido, já na menor taxa de infusão de remifentanil.

Apêndice 4. Médias dos 3 valores individuais de débito cardíaco obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 5 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 µg/kg/min) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 µg/kg/min), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas.

	5 mL	DC _P	DC _{TP}	Diferença	Média
Animal 1	Isoflurano 1,5 CAM	3,183	3,870	0,687	3,527
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,813	6,187	1,373	5,500
	Dobutamina 5 µg/kg/min	5,643	7,340	1,697	6,492
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	2,373	2,947	0,573	2,660
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	2,070	2,583	0,513	2,327
Animal 2	Isoflurano 1,5 CAM	1,803	2,377	0,573	2,090
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,007	4,913	0,907	4,460
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,020	6,397	0,377	6,208
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,620	2,003	0,383	1,812
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,790	2,387	0,597	2,088
Animal 3	Isoflurano 1,5 CAM	1,733	2,603	0,870	2,168
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	4,923	5,387	0,463	5,155
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,450	6,613	0,163	6,532
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,890	2,317	0,427	2,103
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	1,937	2,607	0,670	2,272
Animal 4	Isoflurano 1,5 CAM	3,673	4,113	0,440	3,893
	Dobutamina 2,5 µg/kg/min	5,290	5,917	0,627	5,603
	Dobutamina 5 µg/kg/min	6,843	8,240	1,397	7,542
	Remifentanil 0,3 µg/kg/min	1,973	2,523	0,550	2,248
	Remifentanil 0,6 µg/kg/min	2,000	2,553	0,553	2,277

Apêndice 4. Médias dos 3 valores individuais de débito cardíaco obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e termodiluição transpulmonar (DC_{TP}) utilizando a injeção de 5 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 $\mu\text{g/kg/min}$) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas (Continuação).

5 mL		DC_P	DC_{TP}	Diferença	Média
Animal 5	Isoflurano 1,5 CAM	2,630	2,977	0,347	2,803
	Dobutamina 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$	4,510	5,007	0,497	4,758
	Dobutamina 5 $\mu\text{g/kg/min}$	5,887	6,800	0,913	6,343
	Remifentanil 0,3 $\mu\text{g/kg/min}$	2,043	2,993	0,950	2,518
	Remifentanil 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$	2,103	2,990	0,887	2,547
Animal 6	Isoflurano 1,5 CAM	1,320	1,567	0,247	1,443
	Dobutamina 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$	4,637	5,397	0,760	5,017
	Dobutamina 5 $\mu\text{g/kg/min}$	6,833	7,623	0,790	7,228
	Remifentanil 0,3 $\mu\text{g/kg/min}$	1,360	1,680	0,320	1,520
	Remifentanil 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$	NR	NR	NR	NR
Animal 7	Isoflurano 1,5 CAM	2,663	3,167	0,503	2,915
	Dobutamina 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$	4,503	5,787	1,283	5,145
	Dobutamina 5 $\mu\text{g/kg/min}$	6,410	7,083	0,673	6,747
	Remifentanil 0,3 $\mu\text{g/kg/min}$	2,043	2,500	0,457	2,272
	Remifentanil 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$	1,780	2,143	0,363	1,962
Animal 8	Isoflurano 1,5 CAM	2,073	2,190	0,117	2,132
	Dobutamina 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$	4,907	5,330	0,423	5,118
	Dobutamina 5 $\mu\text{g/kg/min}$	8,100	7,820	-0,280	7,960
	Remifentanil 0,3 $\mu\text{g/kg/min}$	2,127	2,673	0,547	2,400
	Remifentanil 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$	2,100	2,603	0,503	2,352

NR: Mensurações não realizadas para evitar depressão cardiovascular excessiva. O animal apresentou DC reduzido, já na menor taxa de infusão de remifentanil.

Apêndice 5. Valores individuais de débito cardíaco obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) utilizando a injeção de 10 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada (calibração inicial), associada a infusão contínua de fenilefrina (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$) e associada a infusão contínua de nitroprussiato (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas.

10 mL		DC_P	DC_{ACP}	Diferença	Média
Animal 1	Calibração	4,89	5,80	0,91	5,35
		5,37	5,98	0,61	5,68
		5,07	5,66	0,59	5,37
	Fenilefrina	4,63	5	0,37	4,82
		4,02	5,22	1,20	4,62
		4,3	5,11	0,81	4,71
	Nitroprussiato	4,34	6,11	1,77	5,23
		3,85	5,84	1,99	4,85
		4,07	5,95	1,88	5,01
Animal 2	Calibração	3,37	3,71	0,34	3,54
		3,62	4,17	0,55	3,90
		3,36	3,90	0,54	3,63
	Fenilefrina	2,48	3,09	0,61	2,79
		2,74	3,00	0,26	2,87
		2,77	2,77	0,00	2,77
	Nitroprussiato	2,34	4,24	1,90	3,29
		2,38	4,03	1,65	3,21
		2,23	4,28	2,05	3,26
Animal 3	Calibração	4,58	5,13	0,55	4,86
		4,48	4,88	0,40	4,68
		4,42	5,04	0,62	4,73
	Fenilefrina	3,68	3,48	-0,20	3,58
		3,77	3,45	-0,32	3,61
		3,87	3,85	-0,02	3,86
	Nitroprussiato	3,43	6,97	3,54	5,20
		3,67	6,90	3,23	5,29
		3,98	6,66	2,68	5,32
Animal 4	Calibração	4,91	5,11	0,20	5,01
		5,25	5,29	0,04	5,27
		5,15	5,68	0,53	5,42
	Fenilefrina	4,12	4,00	-0,12	4,06
		4,20	3,97	-0,23	4,09
		4,06	3,90	-0,16	3,98
	Nitroprussiato	4,81	6,34	1,53	5,58
		4,47	6,14	1,67	5,31
		4,65	6,00	1,35	5,33

Apêndice 5. Valores individuais de débito cardíaco obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) utilizando a injeção de 10 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada (calibração inicial), associada a infusão contínua de fenilefrina (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$) e associada a infusão contínua de nitroprussiato (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas (Continuação).

10 mL		DC_P	DC_{ACP}	Diferença	Média
Animal 5	Calibração	4,73	5,34	0,61	5,04
		4,77	5,20	0,43	4,99
		4,92	5,53	0,61	5,23
	Fenilefrina	3,53	4,41	0,88	3,97
		3,45	4,42	0,97	3,94
		3,67	4,43	0,76	4,05
	Nitroprussiato	4,65	7,11	2,46	5,88
		4,89	6,99	2,10	5,94
		4,74	6,90	2,16	5,82
Animal 6	Calibração	4,42	4,89	0,47	4,66
		4,88	5,23	0,35	5,06
		4,76	5,16	0,40	4,96
	Fenilefrina	3,70	3,40	-0,30	3,55
		3,50	3,45	-0,05	3,48
		3,41	3,45	0,04	3,43
	Nitroprussiato	3,17	4,76	1,59	3,97
		3,35	4,85	1,50	4,10
		3,31	4,97	1,66	4,14
Animal 7	Calibração	4,50	5,04	0,54	4,77
		4,75	5,30	0,55	5,03
		5,02	5,62	0,60	5,32
	Fenilefrina	4,26	4,46	0,20	4,36
		4,03	4,58	0,55	4,31
		4,18	4,59	0,41	4,39
	Nitroprussiato	4,91	8,22	3,31	6,57
		4,84	8,26	3,42	6,55
		5,12	8,30	3,18	6,71
Animal 8	Calibração	3,45	3,65	0,20	3,55
		3,22	3,48	0,26	3,35
		3,16	3,55	0,39	3,36
	Fenilefrina	3,07	2,91	-0,16	2,99
		3,05	2,93	-0,12	2,99
		3,07	2,96	-0,11	3,02
	Nitroprussiato	2,83	4,38	1,55	3,61
		2,91	4,28	1,37	3,60
		2,87	4,31	1,44	3,59

Apêndice 6. Média dos 3 valores individuais de débito cardíaco obtidos através das técnicas de termodiluição de artéria pulmonar (DC_P) e análise de contorno de pulso (DC_{ACP}) utilizando a injeção de 10 mL de indicador térmico (NaCl 0,9% resfriada) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada (calibração inicial), associada a infusão contínua de fenilefrina (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$) e associada a infusão contínua de nitroprussiato (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$), bem como as respectivas médias e diferenças entre as duas técnicas utilizadas.

10 mL		DC_P	DC_{ACP}	Diferença	Média
Animal 1	Calibração	5,11	5,81	0,70	5,46
	Fenilefrina	4,32	5,11	0,79	4,71
	Nitroprussiato	4,09	5,97	1,88	5,03
Animal 2	Calibração	3,45	3,93	0,48	3,69
	Fenilefrina	2,66	2,95	0,29	2,81
	Nitroprussiato	2,32	4,18	1,87	3,25
Animal 3	Calibração	4,49	5,02	0,52	4,76
	Fenilefrina	3,77	3,59	-0,18	3,68
	Nitroprussiato	3,69	6,84	3,15	5,27
Animal 4	Calibração	5,10	5,36	0,26	5,23
	Fenilefrina	4,13	3,96	-0,17	4,04
	Nitroprussiato	4,64	6,16	1,52	5,40
Animal 5	Calibração	4,81	5,36	0,55	5,08
	Fenilefrina	3,55	4,42	0,87	3,99
	Nitroprussiato	4,76	7,00	2,24	5,88
Animal 6	Calibração	4,69	5,09	0,41	4,89
	Fenilefrina	3,54	3,43	-0,10	3,49
	Nitroprussiato	3,28	4,86	1,58	4,07
Animal 7	Calibração	4,76	5,32	0,56	5,04
	Fenilefrina	4,16	4,54	0,39	4,35
	Nitroprussiato	4,96	8,26	3,30	6,61
Animal 8	Calibração	3,28	3,56	0,28	3,42
	Fenilefrina	3,06	2,93	-0,13	3,00
	Nitroprussiato	2,87	4,32	1,45	3,60

Apêndice 7. Valores individuais de peso, superfície corpórea (SC), frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), pressão venosa central (PVC), e pressão média da artéria pulmonar (PAP) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada (momento de calibração inicial).

	Peso	SC	FC	PAM	IC	IS	IRVS	PVC	PAP
Animal 1	22,5	0,80	139	116	6,35	46	1460	0	10
Animal 2	20,8	0,76	134	78	4,52	34	1345	2	11
Animal 3	22,5	0,80	139	94	5,58	40	1289	4	12
Animal 4	31,5	1,01	126	86	5,06	40	1357	0	4
Animal 5	23,1	0,82	128	94	5,87	46	1238	3	15
Animal 6	24	0,84	148	88	5,58	38	1231	2	12
Animal 7	30	0,98	109	84	4,88	45	1359	1	9
Animal 8	25,5	0,88	126	66	3,75	30	1322	4	12

Apêndice 8. Valores individuais de peso, superfície corpórea (SC), frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), pressão venosa central (PVC), e pressão média da artéria pulmonar (PAP) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) associada a infusão contínua de fenilefrina (1,0 µg/kg/min).

	Peso	SC	FC	PAM	IC	IS	RVS	PVC	PAP
Animal 1	22,5	0,80	118	110	5,37	45	1638	0	15
Animal 2	20,8	0,76	107	98	3,48	33	2111	6	13
Animal 3	22,5	0,80	124	116	4,68	38	1877	6	15
Animal 4	31,5	1,01	114	116	4,10	36	2241	1	13
Animal 5	23,1	0,82	120	102	4,33	36	1770	6	19
Animal 6	24	0,84	134	102	4,21	31	1878	3	14
Animal 7	30	0,98	112	100	4,27	38	1835	2	11
Animal 8	25,5	0,88	116	90	3,50	30	1896	7	17

Apêndice 9. Valores individuais de peso, superfície corpórea (SC), frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), pressão venosa central (PVC), e pressão média da artéria pulmonar (PAP) em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) associada a infusão contínua de nitroprussiato (1,0 µg/kg/min).

	Peso	SC	FC	PAM	IC	IS	RVS	PVC	PAP
Animal 1	22,5	0,80	132	88	5,08	38	1368	1	7
Animal 2	20,8	0,76	115	47	3,04	26	1184	2	7
Animal 3	22,5	0,80	142	80	4,58	32	1255	8	8
Animal 4	31,5	1,01	132	70	4,61	35	1249	-2	-1
Animal 5	23,1	0,82	134	69	5,81	43	921	2	12
Animal 6	24	0,84	133	51	3,90	29	1024	1	7
Animal 7	30	0,98	127	64	5,09	40	1021	-1	4
Animal 8	25,5	0,88	125	46	3,28	26	1047	3	9

Apêndice 10. Cálculo do erro percentual ($1,96 \text{ } sd / DC_{\text{médio}}$) entre o DC_P e o DC_{TP} para 5 e 10 mL de indicador térmico, considerando o $DC_{\text{médio}}$ do subgrupo estudado, em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 $\mu\text{g/kg/min}$) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$) e cálculo do erro percentual ($1,96 \times \text{desvio padrão} / DC_{\text{médio}}$) entre o DC_P e o DC_{ACP} , considerando $DC_{\text{médio}}$ do subgrupo, em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) associada a infusão contínua de fenilefrina (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$) e associada a infusão contínua de nitroprussiato (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$).

	1,96 <i>sd</i> / $DC_{\text{médio}}$ subgrupo	Erro percentual
5 mL	0,73/3,85	19
10 mL	0,58/3,71	16
Calibração	0,29/4,7	6
Fenilefrina	0,85/3,76	23
Nitroprussiato	1,43/4,89	29

***sd*:** desvio padrão

Apêndice 11. Cálculo do “bias” percentual com zona de exclusão (“bias” médio/ $DC_{\text{médio}}$) entre o DC_P e o DC_{TP} para 5 e 10 mL de indicador térmico, considerando o $DC_{\text{médio}}$ do subgrupo estudado, em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) isolada, associada a infusão contínua de dobutamina (2,5 e 5,0 $\mu\text{g/kg/min}$) e associada a infusão contínua de remifentanil (0,3 e 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$) e cálculo do “bias” percentual com zona de exclusão (mean “bias” / $DC_{\text{médio}}$) entre o DC_P e o DC_{ACP} , considerando o $DC_{\text{médio}}$ do subgrupo estudado, em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano (1,5 CAM) associada a infusão contínua de fenilefrina (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$) e associada a infusão contínua de nitroprussiato (1,0 $\mu\text{g/kg/min}$).

	“bias” médio / $DC_{\text{médio}}$ subgrupo	“bias” percentual
5 mL	0,62/3,85	16
10 mL	0,33/3,71	9
Calibração	0,47/4,7	10
Fenilefrina	0,22/3,76	6
Nitroprussiato	2,12/4,89	43

Apêndice 12. Valores de ângulo polar médio sem zona de exclusão entre o DC_P e o DC_{TP} para 5 e 10 mL de indicador térmico durante a Fase I, e entre o DC_P e o DC_{ACP} durante a Fase II do estudo em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano.

5 mL	10 mL	Fase II
9,9	-0,9	-53,4
9,2	0,3	60,0
8,3	-2,5	-58,0
5,2	7,3	60,9
4,1	0,3	68,6
-8,6	-7,4	46,4
-0,1	-3,5	10,0
20,9	-13,0	31,7
-3,9	-3,4	46,8
-6,2	-8,4	19,9
-1,7	-3,9	10,3
35,2	4,2	55,3
3,0	4,4	41,1
11,2	1,4	32,9
4,6	1,4	73,4
0,0	78,7	52,8
2,2	1,9	
7,4	-0,9	
-0,2	-3,9	
-45,0	18,4	
4,1	1,3	
0,4	0,0	
2,4	0,6	
9,9	4,5	
-10,8	0,5	
1,3	2,2	
9,2	0,0	
39,0	17,9	
21,8	-14,4	
-0,8	-2,8	
-7,0	-11,4	

Apêndice 13. Valores de ângulo polar médio com zona de exclusão entre o DC_P e o DC_{TP} para 5 e 10 mL de indicador térmico durante a Fase I, e entre o DC_P e o DC_{ACP} durante a Fase II do estudo em 8 cães durante anestesia geral inalatória com isoflurano.

	5 mL	10 mL	Fase II
	9,9	-0,9	68,6
	9,2	0,3	46,4
	8,3	-2,5	10,0
	4,1	0,3	31,7
	-8,6	-7,4	46,8
	-0,1	-3,5	19,9
	-3,9	-3,4	10,3
	-6,2	-8,4	55,3
	-1,7	-3,9	41,1
	3,0	4,4	32,9
	11,2	1,4	52,8
	4,6	1,4	
	2,2	1,9	
	7,4	-0,9	
	-0,2	-3,9	
	4,1	1,3	
	0,4	0,0	
	2,4	0,6	
	9,9	4,5	
	-10,8	0,5	
	1,3	2,2	
	-0,8	-2,8	
	-7,0	-11,4	
Média	1,7	-1,3	37,8
Desvio padrão	6,0	3,8	18,0
LRDC (1,96 x <i>sd</i>)	11,8	7,5	
Limite superior	13,5	6,2	
Limite inferior	-10,2	-8,8	
LRDC (gráfico)			32,5
Limite superior			70,3
Limite inferior			5,3

LRDC: Limites radiais de concordância

Apêndice 14: Tempo para extubação e recuperação anestésica (posição quadrupedal) em 8 cães anestesiados com isoflurano.

	Final anestesia (Horário)	Extubação (Horário)	Recuperação (minutos)
Animal 1	16:17	16:38	00:21
Animal 2	14:20	14:36	00:16
Animal 3	14:00	14:09	00:09
Animal 4	14:23	14:35	00:12
Animal 5	13:47	13:59	00:12
Animal 6	13:09	13:22	00:13
Animal 7	14:47	14:54	00:07
Animal 8	14:22	14:54	00:32