

## **1. INTRODUÇÃO**

---

## 1. INTRODUÇÃO

Ainda nos primórdios da anestesiologia, a hidratação era alvo de atenção de experientes anesthesiologistas. Com sábia percepção, os mestres da pioneira anestesiologia ensinaram a atentar para a presença de hipovolemia relativa ou absoluta nas flutuações exacerbadas da pressão arterial durante um procedimento cirúrgico.

A avaliação correta do volume intravascular efetivo é de grande importância em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos de moderada e alta complexidade <sup>1-8</sup>.

Isso se torna ainda mais evidente quando se leva em consideração que a maioria de candidatos a estes procedimentos apresentam doenças cardiovasculares pré-existentes, com repercussões clínicas importantes. Ressalta-se, ainda, que esse tipo de procedimento cirúrgico pode estar associado a grandes perdas sanguíneas e manipulação direta de órgãos, causando variações importantes na pré e pós-carga, bem como na contratilidade do miocárdio. Além disso, em virtude do jejum, do uso de diuréticos e vasodilatadores, pode ocorrer hipovolemia relativa <sup>9-10</sup>. Portanto, adequar a volemia no intra-operatório, por meio de monitoração da pré-carga, é fundamental para a manutenção do débito cardíaco. Empregar a ferramenta correta é um desafio ao anesthesiologista no peri-operatório e ao intensivista no pós-operatório imediato <sup>11-13</sup>.

A obtenção das pressões atriais é um dos métodos de avaliação indireta de pré-carga e pode ser realizada por vários métodos denominados parâmetros estáticos, como a Pressão Venosa Central (PVC) utilizada para obtenção de informações do volume sanguíneo do átrio direito. Essa medida tem correlação com o volume de sangue que chega ao coração direito e sofre influência da volemia, complacência das câmaras cardíacas, da função e mecânica cardíaca, de venoconstricção, da ventilação com pressão positiva e da pós-carga do ventrículo direito <sup>14-15</sup>.

Outra medida que aparece no cenário de monitorização da volemia em meados da década de 70, com a introdução do cateter de artéria pulmonar, é a Pressão de Oclusão de Artéria Pulmonar (POAP) que se correlaciona com as pressões de átrio esquerdo e diastólica final do ventrículo esquerdo. Entretanto, esse parâmetro também sofre interferências, como as descritas na obtenção da pressão venosa central, além da posição da ponta do cateter, mas tem melhor correlação com o volume atual do átrio esquerdo, quando comparada à medida da PVC <sup>14</sup>.

Na década de 90, a monitorização hemodinâmica ganha reforços com a mensuração do volume diastólico final do ventrículo direito (VDFVD), obtido por meio da fração de ejeção da câmara direita, por meio dos denominados cateteres de termodiluição volumétrica. Esse método vem sendo utilizado recentemente, com tecnologia renovada, como indicador de pré-carga, demonstrando ter melhor correlação com a resposta do débito cardíaco a expansão volêmica, quando comparado a PVC e POAP <sup>14</sup>.

Estudos recentes têm apresentado novos métodos para avaliar a chamada responsividade do débito cardíaco aos fluidos, terminologia que melhor expressa o objetivo da infusão de líquidos intravenosos com a intenção de tratamento ou prevenção. Dentre eles, ganha destaque as variações da pressão arterial durante ventilação mecânica, por ser simples menos invasiva e ter excelente especificidade e sensibilidade com a pré-carga dependência (fluido responsividade) em pacientes submetidos à ventilação com pressão positiva com volume corrente maior que 6,4 mL por kilo de peso, sem arritmias e esforço respiratório <sup>16-25</sup>.

Estes métodos denominados dinâmicos seriam de grande utilidade quando utilizados de maneira contínua em monitores específicos e ou multiparamétricos, proporcionando uma interface de informação fácil ao médico especialista sobre fluido responsividade do paciente monitorizado. Isso proporcionaria além da adequada reposição de fluidos a esses pacientes, a redução drástica da infusão excessiva e desnecessária de líquidos, muito comum em pacientes não monitorizados <sup>26-27</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

---

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Principal**

O presente estudo teve como objetivo principal investigar se a diminuição da Variação da Pressão de Pulso Arterial ( $\Delta$ PP), monitorizada automaticamente por “software” desenvolvido, com a infusão de fluidos durante cirurgias de alto risco, pode reduzir o tempo de internação hospitalar do pós-operatório.

### **2.2 Objetivo Geral**

O presente estudo teve como objetivo principal investigar se a diminuição da Variação da Pressão de Pulso Arterial ( $\Delta$ PP), monitorizada automaticamente pelo software desenvolvido, com a infusão de fluidos durante cirurgias de alto risco, pode reduzir o tempo de ventilação mecânica e o tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no pós-operatório. Também foi avaliada a incidência de complicações no pós-operatório, como infecções, complicações respiratórias, cardiovasculares, hematológicas, metabólicas, abdominais e renais.

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

---

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

O primeiro homem a utilizar o pulso e a observação como métodos diagnósticos do estado hemodinâmico, utilizados e discutidos até hoje na literatura atual, foi Bian Que, médico de três Dinastias do Império Chinês. Existem três citações da Medicina Chinesa Tradicional associada ao Bian Que, encontradas com as Siglas em inglês TCM *Traditional Chinese Medicine* (Medicina Chinesa Tradicional), que podem ser interpretadas de forma moderna e com significado hemodinâmico. As três estão relacionadas a histórias narradas originariamente com a distorção do mundo fantasioso de 2500 anos atrás, mas com uma percepção fisiopatológica atual do autor.

Uma descrição clássica é a do imperador que foi examinado por Bian Que, em uma rotina constituída por interrogatório, ausculta, olfação, palpação e exame dos pulsos, estabeleceu um mau prognóstico apesar do paciente estar se sentindo bem; dias depois o imperador morre. Nesta história existe uma referência que a doença que é superficial e depois invade a carne e a circulação. O exame do pulso sugeriu um comprometimento profundo do paciente (grandes variações?), daí o mau prognóstico <sup>28</sup>.

Outra história muito citada é a da princesa que era admitida como morta e que o Bian Que foi visitar. Ao examinar o suposto cadáver, percebeu que a parte posterior da coxa estava quente e que havia um pulso frágil. Ele decretou uma morte apenas aparente e executou uma série de manobras que recobriram a paciente. O processo envolveu acupuntura e a aplicação



de várias compressas. Para a aplicação das compressas a princesa foi colocada com os braços e pernas elevadas <sup>28</sup>. Recentes estudos sobre a utilização destas manobras foram publicados demonstrando aplicabilidade da elevação passiva de membros do corpo humano como tratamento e também como diagnóstico de resposta a fluidos <sup>25,28-32</sup>.

Outro aspecto interessante é que nos princípios de acupuntura e a teoria dos cinco elementos, as infecções produzem febre (elemento fogo) e são atenuadas com o elemento água; na evolução podem surgir falências de órgãos (elemento terra) que para serem curadas exigem o elemento água. Em outras palavras, para dar suporte à infecção e a disfunção orgânica os chineses indicavam reposição volêmica há 2500 anos. O Bian Que dizia que o exame do pulso isolado não tinha grande significado, somente com o exame completo e meditação era possível estabelecer o diagnóstico e o prognóstico. A técnica consiste em examinar o pulso em nove áreas, uma forma de sentir o pulso no meio e nas extremidades, parece um quadriculado de jogo das velhas. Ele descreveu que um pulso flutuante <sup>4</sup> pode ser encontrado em diversas condições: jovens que desmaiam (distúrbios neuro-vegetativos com hiperventilação); na poliúria grave (diabéticos desidratados); na falta de ar (pulso paradoxal?) e outros <sup>33</sup>.

Agora um dado espetacular é uma citação feita por alguns dos discípulos e pela Medicina Japonesa (que é baseada na chinesa): no campo de batalha, se um guerreiro vítima de traumatismo grave (ferimento por armas brancas de Samurais) apresentasse um pulso flutuante importante, evoluiria mal (hipovolemia grave), pois como não se fazia cirurgia, existindo

perda sanguínea dentro da cavidade e não externa, nada poderia ser feito e o guerreiro poderia ser deixado para trás, poupando a tropa de mais um peso no avanço da tropa <sup>34</sup>.

O método de avaliação da resposta a fluidos ou hipovolemia relativa por meio da observação do pulso é baseado na fisiologia de integração cardiopulmonar, interpretando-se as informações obtidas pela variação da pressão arterial durante a ventilação mecânica <sup>16-24,28</sup>. A teoria mais aceita para explicar o fenômeno foi denominada de pulso paradoxal e é baseada no aumento da pressão intratorácica na inspiração, durante a ventilação com pressão positiva, que provoca diminuição do retorno venoso, com consequente diminuição da pressão arterial. Esta diminuição é precedida por aumento da mesma, devido ao incremento fugaz do volume ejetado pelo ventrículo esquerdo <sup>16,22,23,35</sup>.

A diferença entre a maior e menor pressão sistólica geradas em um ciclo respiratório é chamada de variação da pressão sistólica (VPS) <sup>18, 36-38</sup>.

Tomando como linha de base a pressão arterial sistólica gerada na fase expiratória, pode-se estudar a diferença entre o pico de pressão (aumento discreto da pressão arterial sistólica imediatamente após o início da inspiração) e a linha de base (valor da pressão arterial sistólica ao final da expiração) que gera um gradiente pressórico chamado de *delta up* (dUp). Imediatamente após o dUp ocorre uma queda pressórica; quando se extrai o gradiente gerado entre o valor da linha de base e a menor pressão arterial da fase inspiratória, obtém-se então outra variável designada *delta down*

(dDown), valor que tem demonstrado boa especificidade como indicador da resposta de pré-carga à infusão de volume.

Assim, tem-se então  $dUp + dDown = VPS$ . Quanto menor for esta variação, maior a possibilidade da pré-carga estar adequada para o paciente (Figura 1).

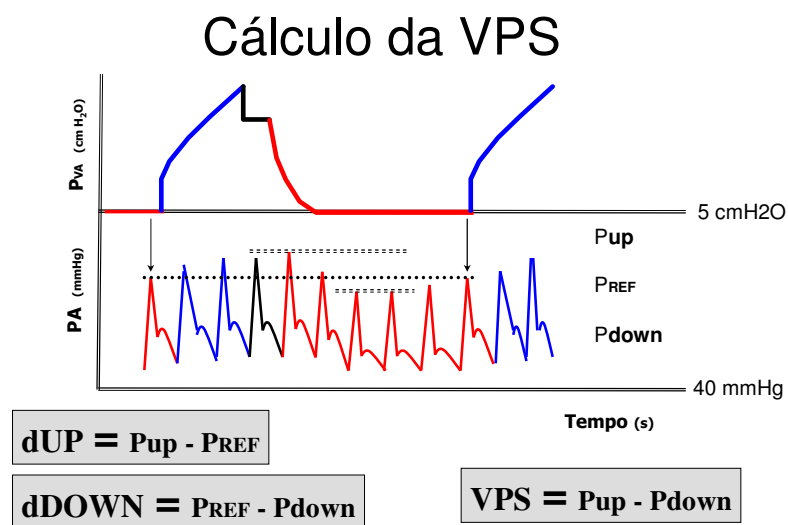


Figura 1. Curva de pressão sanguínea arterial e pressão de via aérea. Cálculos da VPS onde Pup é a pressão sistólica máxima, Pdown é a menor pressão sistólica e PREF é a pressão tomada como referência imediatamente antes dos ciclos respiratórios<sup>16,22,23</sup>.

Pacientes submetidos à cirurgia de grande porte podem sofrer grandes perdas sanguíneas, além de hemodiluição. Desta maneira, uma correta reposição volêmica assume um papel fundamental para que se mantenha a oferta e o consumo de oxigênio tissular<sup>9,39-46</sup>.

Estudos recentes demonstram que a variação de pressão sistólica acoplada com a ventilação mecânica surge como método fidedigno, superior a vários outros como ecocardiografia e pressão de artéria pulmonar ocluída

(POAP), na predição de responsividade aos fluidos em pacientes sob ventilação controlada mecânica<sup>47-48</sup>.

Comparando diferentes métodos de especificidade e sensibilidade da POAP, a área diastólica final de ventrículo esquerdo (ADFVE) e o componente dDown da variação da pressão sistólica em ventilação controlada com pressão positiva, verifica-se que a área sob a curva para dDown foi maior do que área para ADFVE ( $P=0.01$ ) e PAOP ( $P=0.001$ ). Não houve diferença significativa entre ADFVE e POAP<sup>48</sup>.

Em recente revisão Pinsky<sup>49</sup> e colaboradores deram ênfase à variação da pressão de pulso (VPP), como a relação da diferença entre a pressão de pulso máxima e a pressão de pulso mínima, pela média dessas duas pressões de pulso (Figura 2). Concluiu-se que quando este valor é inferior a 15%, o débito cardíaco responde a infusão de fluidos conferindo características de pré-carga dependência. Este método demonstrou ser ainda mais sensível que a VPS, POAP, PVC e dados obtidos por ecocardiografia na detecção de pré-carga dependência e fluido responsividade<sup>18,21-23,50-51</sup>.

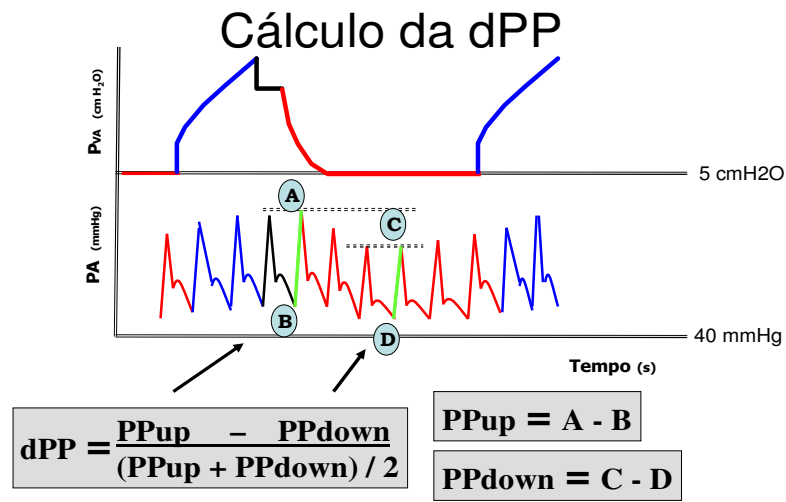


Figura 2: Cálculo do Delta de Pressão de Pulso dPP, onde PPup é a maior pressão de pulso e PPdown é a menor pressão de pulso.

A capacidade destes métodos de prever responsividade aos fluidos foi demonstrada (Figura 3). O ideal, seria coletar de forma contínua e dinâmica as medidas da VPP, VPS, dDown e dUp. Com isto poder-se-ia avaliar a resposta da pré-carga à infusão de fluidos dos pacientes em diferentes tempos cirúrgicos de maneira fácil e prática. Fujita e col. capturaram os valores da VPP, dDown e VPS on-line por meio de impressão contínua do traçado de pressão arterial e pressão das vias aéreas durante cirurgia para laminectomia mostrando sistema que denominaram de VPP, dDown e VPS on-line<sup>52</sup>. O desenvolvimento de um sistema de algorítmicos acoplado em um monitor multiparamétrico de uso rotineiro durante o cuidado de pacientes críticos no centro cirúrgico e em Unidades de Terapia Intensiva, parece ser bastante interessante para a comunidade médica especializada.

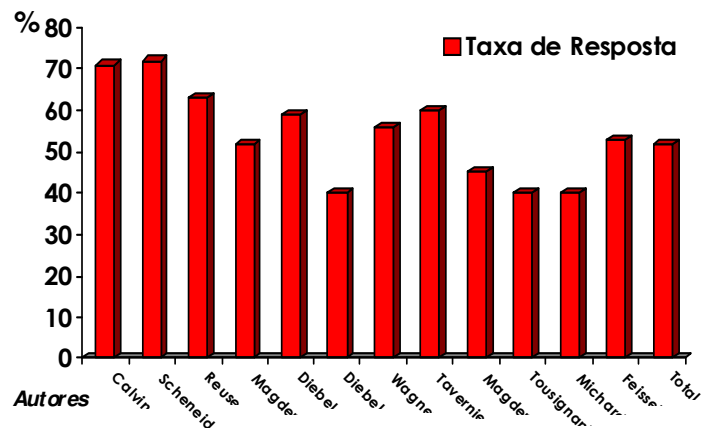


Figura 3. Especificidade/Sensibilidade da Variação da Pressão de Pulso (VPP) de detectar fluido-responsividade.

## 4. MÉTODOS

---

## 4. MÉTODOS

O estudo foi realizado em duas etapas:

### 4.1 Desenvolvimento (Instituto do Coração - InCor)

Após a aprovação do Comitê de Ética e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido informado (Anexo 1 Protocolo nº. 1067/03), o estudo foi realizado no InCorHC/FMUSP, comparando 544 (quinhentas e quarenta e quatro) medidas da variação da pressão arterial obtidas de um grupo de 29 (vinte e nove) indivíduos pelo método Gold Standart (medida “off-line”, após congelamento e mensuração posterior das variáveis em “software” específico) com as medidas obtidas pelo algoritmo desenvolvido e implementado em um monitor multiparamétrico.

No estudo, o algoritmo que será descrito foi desenvolvido para obter-se automaticamente a variação da pressão arterial.

Na Figura 4 pode-se observar um diagrama de blocos simplificado do sistema implementado. O cálculo das medidas envolvidas na VPS envolve a integração dos seguintes sinais vitais:

- Pressão arterial invasiva (PAI)
- Eletrocardiograma (ECG)
- Pressão de vias aéreas (PVA) ou Capnografia



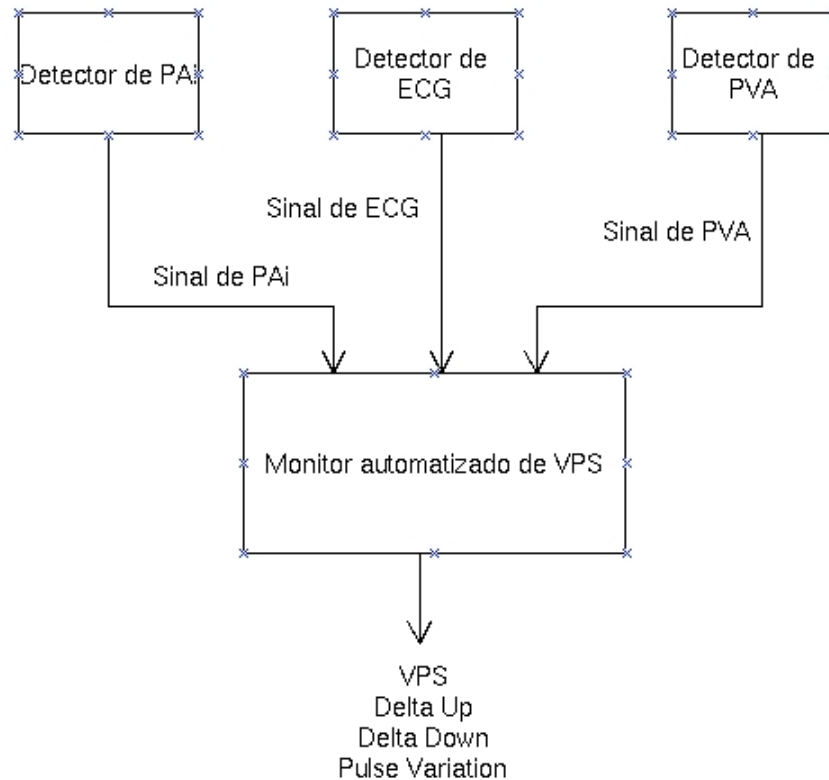


Figura 4: Desenho esquemático de captura dos sinais de PAI: pressão arterial invasiva, ECG: Eletrocardiograma e PVA: Pressão nas vias aéreas (que pode ser substituído por capnografia).

Correlacionando as pressões sistólica e diastólica com parâmetros importantes de cada um desses sinais, como complexos QRS, arritmias, início e final de inspiração por meio do pico de PVA ou sinal da capnografia, consegue-se monitorar, com elevada precisão e grande rapidez, a VPS, o dDown, o dUp e o VPP de um dado paciente. A Figura 5 descreve, de modo mais detalhado, o processamento realizado.

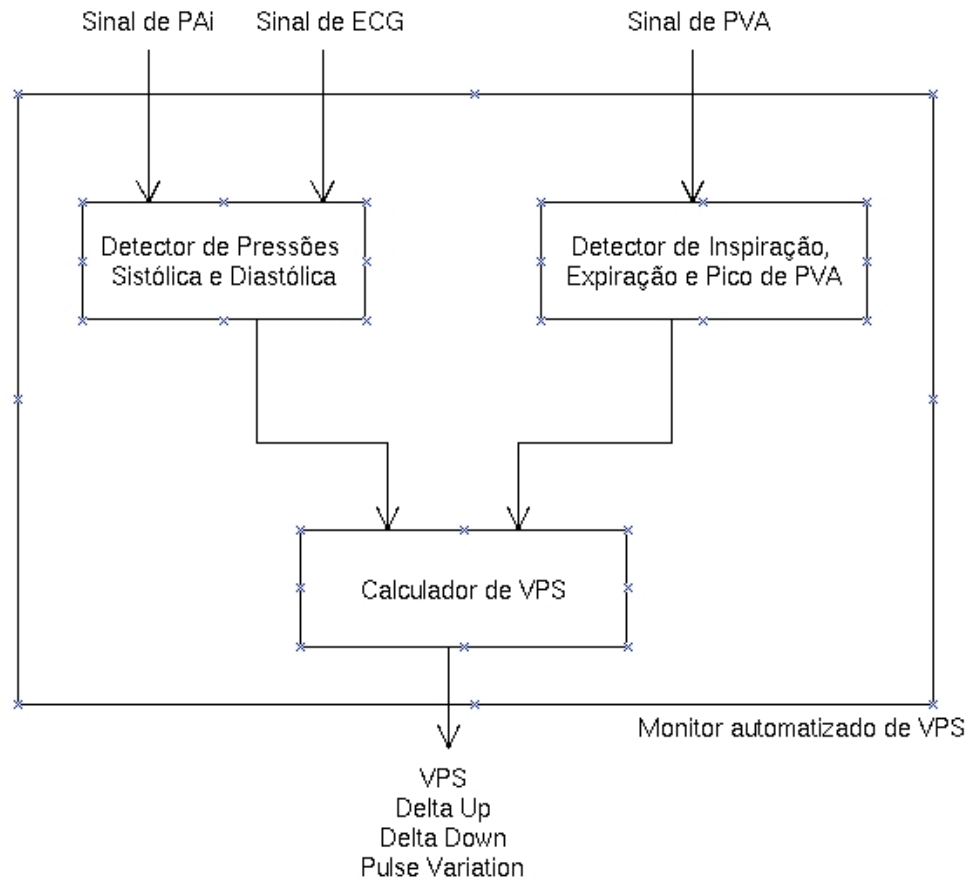


Figura 5: Desenho esquemático da interpretação dos sinais capturados pelo monitor automatizado para o cálculo das variações da pressão arterial durante ventilação mecânica.

A principal tarefa exercida pelo *Detector de Pressões Sistólica e Diastólica* é identificar as pressões sistólica e diastólica de cada batimento cardíaco e seu armazenamento para o posterior cálculo da VPS. Com o auxílio do sinal de ECG tem-se uma maior precisão na localização e identificação dos batimentos. Além disso, consegue-se selecionar os batimentos mais representativos e corretos com o auxílio de informações importantes, como ocorrência de extra-sístoles e existência de arritmias, estendendo a validade dos valores calculados.

A pressão sistólica varia durante o ciclo respiratório, atingindo um valor máximo durante a inspiração e um valor mínimo durante a expiração (Figura 6). Assim, é necessário saber quais são os valores da pressão sistólica durante a inspiração e a expiração. Uma vez que os sinais de PVA ou capnografia e PAI são provenientes de sistemas de aquisição distintos, com taxas de amostragem diferentes e não co-relacionadas, é necessário estabelecer o sincronismo entre esses sinais, função assumida pelo *Detector de Inspiração, Expiração e Capnógrafo ou Pico de PVA*.

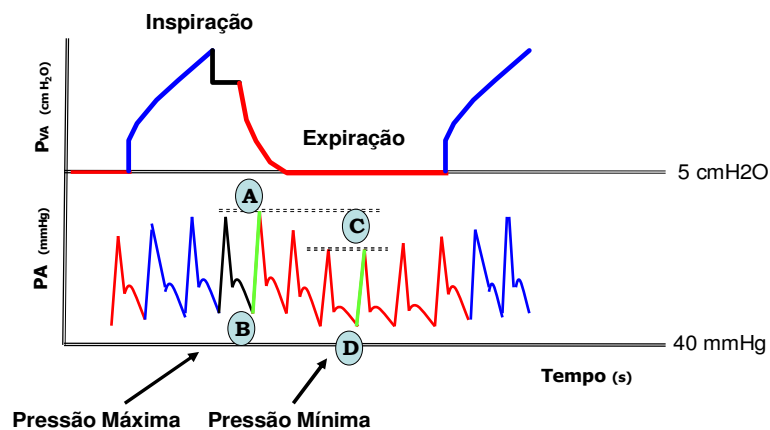


Figura 6: Identificação da inspiração, expiração com capnógrafo ou pico de PVA. As pressões arteriais máximas e mínimas são detectadas na inspiração e expiração, respectivamente.

Com os sinais devidamente sincronizados o *Calculador de VPS* identifica a maior sístole que ocorreu durante a inspiração (relacionada com o máximo de PVA, neste caso ilustrado na Figura 6) e a menor sístole que ocorreu durante a expiração. Com esses valores a VPS é calculada.

Para o cálculo dos segmentos dUp e dDown é necessário o conhecimento do valor da pressão sistólica durante a apnéia. Oferecem-se duas possibilidades para o cálculo desses segmentos, baseadas em diferentes estimativas da pressão sistólica durante a apnéia:

- Determinação da pressão sistólica induzindo-se uma apnéia no paciente pela extensão do ciclo expiratório;
- Cálculo aproximado, feito pelo próprio monitor, usando o valor da pressão sistólica no final da expiração, conforme Schwid e Rooke.

O *Calculador de VPS* fornece ainda o valor da variação da amplitude de pulso durante um período respiratório (Figura 7).

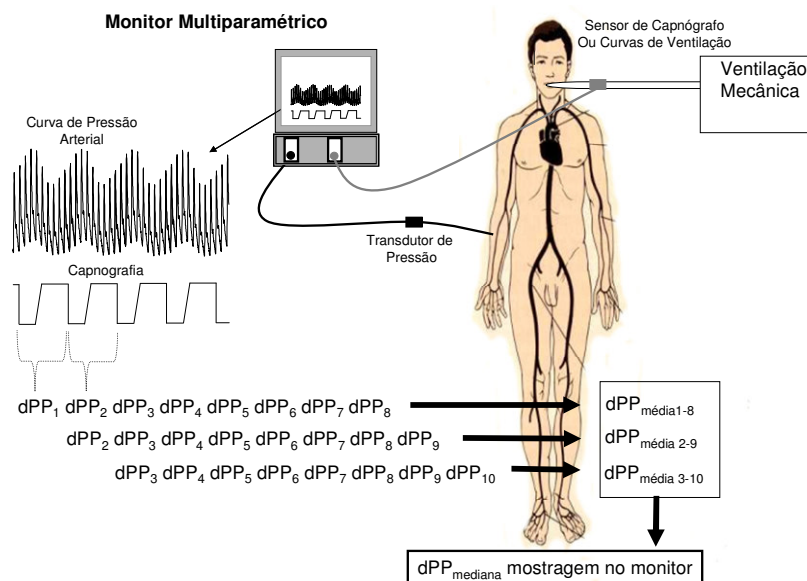


Figura 7. Ilustração auto-explicativa da integração do equipamento com o paciente utilizando-se o capnógrafo como detector da expiração/inspiração.

#### 4.1.1 Apresentação padrão dos valores no monitor

O algoritmo gera médias dos valores da variação da pressão de pulso a cada oito ciclos respiratórios. Após três médias, o algoritmo calcula o valor da mediana dessas três médias e mostra o valor calculado no “display” para facilitar a leitura do operador (Figura 8). Isso se repete a cada ciclo respiratório e foi denominado de filtro, pois evita mudanças bruscas nos valores, gerando assim uma tendência de comportamento on-line.

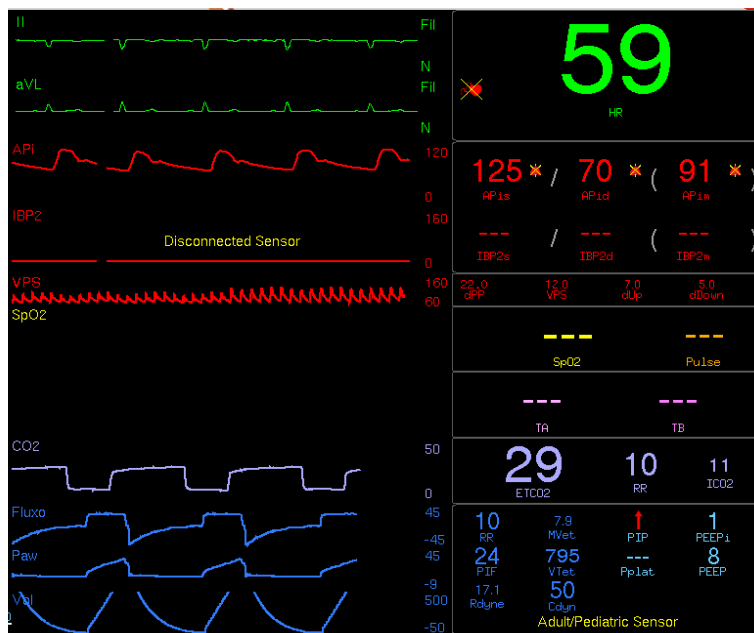


Figura 8: Exemplo da tela principal de um paciente monitorizado após os cálculos automáticos; demonstra os valores calculados automaticamente de um paciente monitorizado com  $\Delta PP$  de 22, VPS de 12, dUp de 7 e dDown de 5.

Os cálculos podem ser feitos de maneira semi-automática, utilizando outra tela no próprio monitor multiparamétrico, marcando-se os pontos que o operador deseja utilizar com cursores (Figura 9).

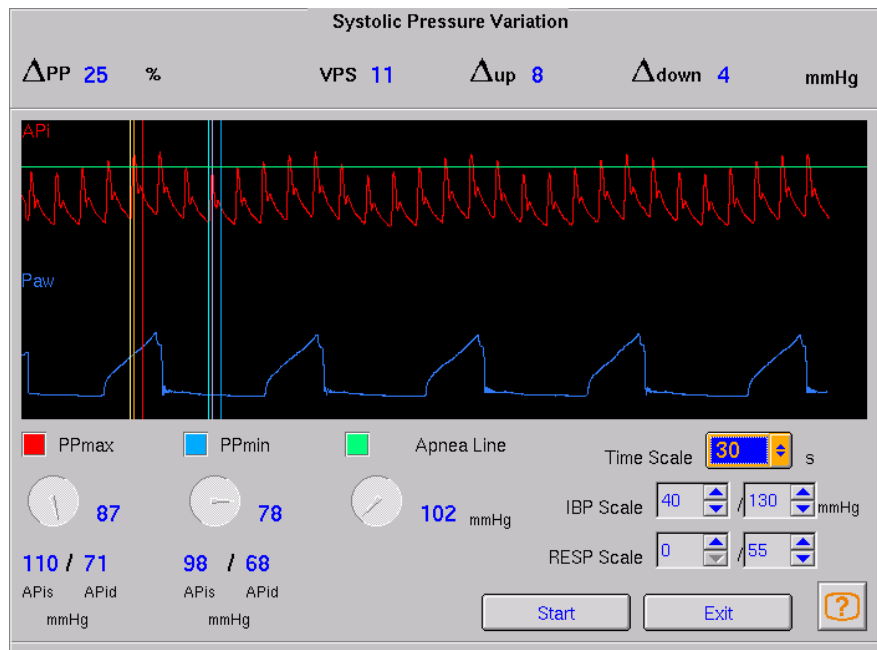


Figura 9: Tela de interação com o operador para o cálculo das variáveis  $\Delta PP$ , VPS, dUp e dDown com cursores.

#### 4.2 Protocolo clínico – aplicação do método (Sta. Casa de Passos - MG)

Foram randomizados 33 pacientes submetidos à cirurgia de alto risco na Santa Casa de Misericórdia de Passos aprovados pela Comissão de Ética (Anexo 2), para um grupo controle (Grupo C, n = 16) e grupo intervenção (Grupo I, n = 17). O critério de inclusão foi a solicitação prévia de vaga em Terapia Intensiva para o pós-operatório.

No Grupo I o  $\Delta PP$  foi monitorizado continuamente com o monitor multiparamétrico equipado com IBP-plus e mantido  $<$  ou  $=$  a 10% com reposição de cristalóides e bolus adicional de colóides (hidroxiacetilamido 6%, Peso Molecular 130 KD).

No Grupo C não houve intervenção adicional ao protocolo institucional de reposição volêmica durante cirurgia.

O tratamento no pós-operatório na Unidade de Terapia Intensiva seguiu protocolo institucional nos dois grupos.

O principal objetivo foi avaliar as possíveis diferenças entre os dois grupos no tempo de permanência hospitalar baseado em análise da intenção de tratar e marcadores de complicações como tempo de permanência em UTI e o tempo de ventilação mecânica.

Durante o período do estudo todos os dados foram coletados de forma prospectiva e os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar. A coleta de dados antes e no intra-operatório foi feita por um investigador VOSP (Visual Object and Space Perception - Percepção Visual de Objeto e Espaço), enquanto a coleta de dados pós-operatório foi feita por outro investigador IPBL (Integrated Problem-Based Learning - Aprendizagem Baseada na Resolução de Problemas), ambos não tinham conhecimento da alocação e distribuição dos grupos. O desenho do estudo seguiu o algoritmo esquemático apresentado na Figura 10.

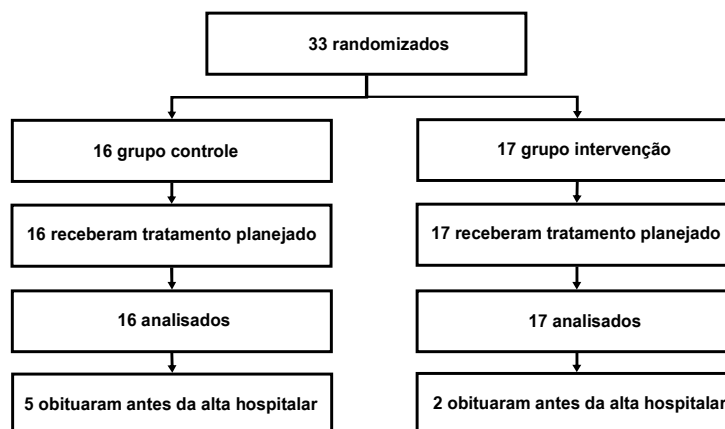


Figura 10: Algoritmo esquemático do estudo clínico

Antes da cirurgia foram registrados dados como sexo, idade, peso, altura, histórico de insuficiência renal com necessidade de diálise ou não, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão, doença vascular periférica, coronariopatias, outras doenças cardíacas, diabetes, e doenças cerebrovasculares. O índice de massa corporal foi calculado de acordo com a fórmula padrão ( $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$ ). Índices de creatinina sérica, tempo de coagulação sanguínea, hemoglobina, e plaquetas foram obtidos de exames laboratoriais peri-operatórios de rotina. Durante o procedimento cirúrgico foram registrados volume corrente, frequência ventilatória, volume infundido das soluções cristalóides, amido e hemoderivados. Dados da frequência cardíaca, pressão arterial, saturação arterial de oxigênio, e hemoglobina foram coletadas tanto no começo quanto no final do procedimento cirúrgico. A duração da cirurgia também foi registrada. Após o procedimento cirúrgico, os seguintes parâmetros foram coletados tanto na admissão na UTI, quanto 24h depois: pressão arterial, frequência cardíaca e saturação arterial de oxigênio. Durante as 24h seguintes à entrada na UTI, o lactato venoso foi medido a cada 6h e o valor médio do lactato foi calculado sobre as primeiras 24h de internação na UTI. A necessidade de administração contínua de vasopressores (dopamina e/ou noradrenalina) também foi registrada.

Os seguintes registros foram obtidos:

- ✓ Infecções pós-operatórias observadas na UTI: pneumonia, abdominal, trato urinário, sepse associada a cateter e infecções da ferida operatória;



- 
- ✓ Complicações respiratórias: embolia pulmonar, lesão pulmonar aguda, e suporte respiratório > 24h causado exclusivamente por lesão pulmonar aguda;
  - ✓ Complicações cardiovasculares: arritmia, hipotensão, edema agudo de pulmão, infarto agudo do miocárdio, derrame, parada cardíaca sem resultados fatal;
  - ✓ Complicações abdominais: diarreia, obstrução intestinal aguda, sangramento gastro-intestinal superior, e deiscência de anastomoses;
  - ✓ Complicações hematológicas: contagem de plaquetas < 100000/ $\mu$ l ou tempo de coagulação > 1,5 vezes;
  - ✓ Complicações renais: volume urinário < 500 mL/dia ou creatinina do soro > 170 mgD/L ou diálise por insuficiência renal aguda, foram registrados de acordo com os critérios previamente usados por outros investigadores<sup>39-40</sup>.

## **5. RESULTADOS**

---

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Resultados do Desenvolvimento (Incor)

O resultado do estudo de desenvolvimento comparando 544 (quinhentas e quarenta e quatro) medidas obtidas de um grupo de 29 (vinte e nove) indivíduos pelo método “Gold Standart” (medida “off-line”, após congelamento e mensuração posterior das variáveis em “software” específico) com o método automático do algoritmo implementado em monitor multiparâmetro foi excelente para a variável VPS apresentando  $R^2 = 0.9881$  e também para a variável dPP com  $R^2 = 0.9453$  como demonstrado na análise gráfica a seguir.

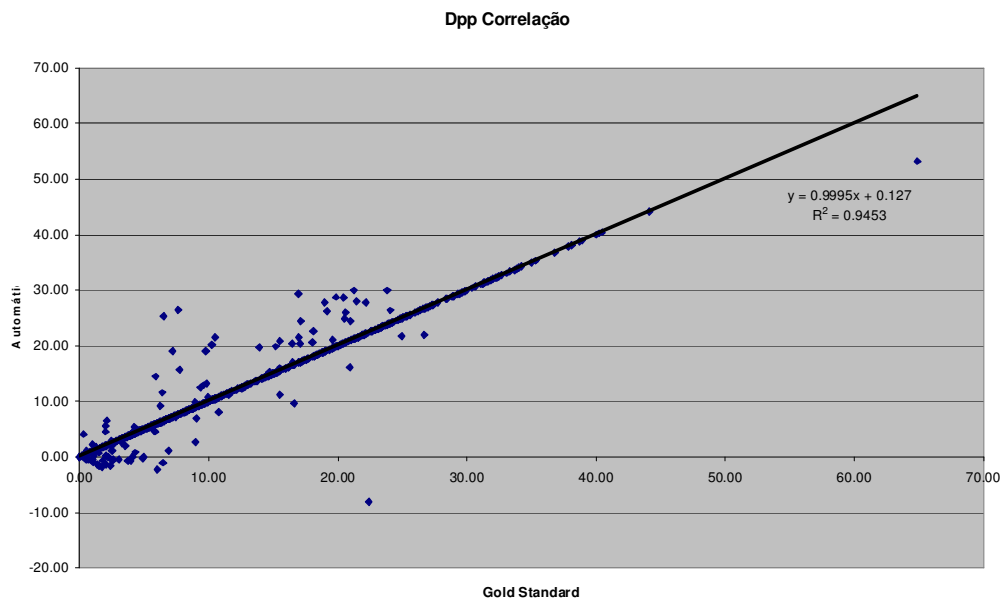


Figura 11. Correlação dos valores de dPP medidos pelo método automático vs método Gold Standart:  $y = 0.9995x + 0.127$ ;  $R^2 = 0.9453$

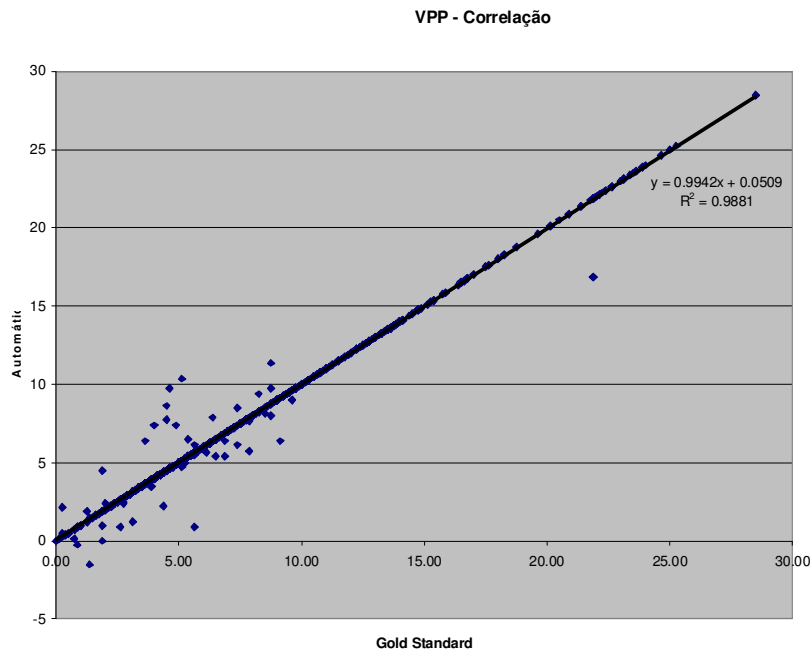


Figura 12. Correlação dos valores de VPP medidos pelo método automático vs método Gold Standart:  $y = 0.9942x + 0.0509$ ;  $R^2 = 0.9881$ .

## 5.2 Resultados do Protocolo Clínico (Santa Casa de Passos-MG)

O Grupo controle C e o grupo intervenção I foram semelhantes quanto aos dados demográficos, ASA ( $3,1 \pm 0,7$  vs  $3,2 \pm 0,7$ ), tipo e duração da cirurgia. Durante a cirurgia o grupo I recebeu mais fluido que o grupo C ( $4618 \pm 1557$  vs  $1694 \pm 705$  mL,  $p < 0,0001$ ). Na admissão da UTI, a média de pressão arterial ( $80 \pm 18$  vs  $66 \pm 20$  mmHg,  $p < 0,05$ ) e a saturação venosa central ( $74 \pm 9$  vs  $59 \pm 10$  mmHg,  $p < 0,001$ ) estavam mais adequados no grupo I. Vinte e quatro horas após a admissão na UTI, um número menor de pacientes precisaram de vasopressor no grupo I (2 vs 9 pacientes,  $p < 0,05$ ), bem como o lactato medido também mais baixo ( $0,7 \pm 0,8$  vs  $1,9 \pm 1,1$  mmol/L,  $p < 0,001$ ) no grupo I. O número de complicações pós operatórias por paciente ( $2,0 \pm 3,6$  vs  $6,8 \pm 5,0$ ,  $p < 0,05$ ), o tempo de ventilação mecânica e

dias ( $1,8 \pm 2,7$  vs  $6,5 \pm 6,3$  dias,  $p < 0,05$ ), o tempo de permanência em UTI ( $3,8 \pm 3,3$  vs  $10,1 \pm 6,7$  dias,  $p < 0,01$ ), e o tempo de permanência hospitalar ( $8,0 \pm 4,0$  vs  $15,6 \pm 8,0$  dias,  $p < 0,01$ ) também foram menores no grupo I como demonstrado nos gráficos 01 e 02.

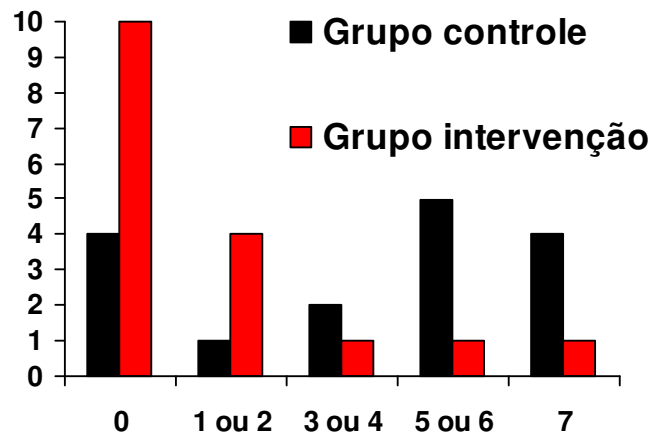


Figura 13: Gráfico de número de complicações prevalentes nos dois grupos.

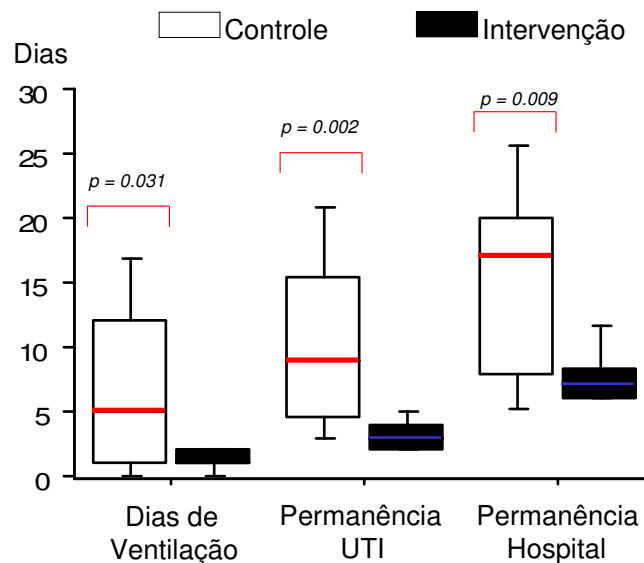


Figura 14: Gráfico da análise dos principais outcomes analisados entre os dois grupos: Dias de ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e no hospital.

### **5.3 Análise Estatística Protocolo Clínico**

Os resultados estão expressos como valores de médias com desvio padrão. A comparação entre os grupos foi feita utilizando o teste não-paramétrico de Mann-Whitney: U (dados quantitativos) ou  $\chi^2$  (dados qualitativos). No grupo I, o efeito da infusão adicional HES no  $\Delta$ PP durante a cirurgia foi avaliado com teste não paramétrico de Wilcoxon. Correlações lineares foram testadas usando o método de Spearman. O valor de p foi considerado significativo quando menor que 0,05. Foram programadas análises interinas ao longo do estudo. Ao realizar a análise interina, os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa na redução do tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva, ou seja, o grupo intervenção apresentou resultados superiores ao grupo controle, portanto, por ética não poderíamos continuar com a inclusão de pacientes no estudo.

#### **5.3.1 Antes da Cirurgia**

Antes do procedimento cirúrgico os dois grupos eram comparáveis em termos de gênero, idade, peso, altura, massa corpórea, ASA, tipo de cirurgia e exames laboratoriais (Tabela 1). Os dois grupos também eram comparáveis em termos de co-morbidades, exceto quanto à arteriopatia onde a incidência foi significativamente maior ( $p = 0,04$ ) no grupo I.

#### **5.3.2 Durante a Cirurgia**

A duração da cirurgia, assim como parâmetros respiratórios, volume corrente e frequência respiratória, foram comparáveis entre os dois grupos (Tabela 2). Durante o procedimento cirúrgico o total de fluidos administrados

(incluído cristalóides, colóides, e hemoderivados) foi significativamente maior no grupo I (Tabela 2). Nenhum paciente recebeu vasopressor em infusão contínua durante a cirurgia. A diurese intra-operatória foi significativamente maior no grupo I. O  $\Delta$ PP decresceu significativamente no grupo I durante a cirurgia (de  $32 \pm 7$  to  $9 \pm 1$  % sendo  $p < 0,0001$ ).

### 5.3.3 Após a Cirurgia

Na admissão da UTI, a pressão arterial média e a Saturação Venosa Central foram significativamente mais adequadas no grupo I (Tabela 3). Vinte e quatro horas após a admissão na UTI, menor número de pacientes necessitaram de vasopressor no grupo I e a medida de lactato sérico estava mais baixo nesse grupo (Tabela 3). As complicações pós-operatórias estão listadas na Tabela 4. O número de pacientes que desenvolveram complicações renais foi de um paciente no grupo I vs 11 pacientes no grupo C,  $p = 0,0002$ . O número total de complicações por paciente foi também menor no grupo I. ( $6,8 \pm 5,0$  por paciente vs  $2,0 \pm 3,6$  por paciente,  $p = 0,02$ ). O valor de lactato obtido após 24 horas de admissão na UTI, bem como o valor da média de lactato medido a cada seis horas nas primeiras vinte e quatro horas de internação na unidade de terapia intensiva foi significativamente menor no grupo I e teve correlação positiva com o número de complicações ( $r = 0,80$ ,  $p < 0,0001$ , e  $r = 0,75$ ,  $p < 0,0001$ , respectivamente). O tempo de ventilação mecânica ( $1,8 \pm 2,7$  vs  $6,5 \pm 6,3$  dias,  $p < 0,05$ ), Permanência na UTI ( $3,8 \pm 3,3$  vs  $10,1 \pm 6,7$  dias,  $p < 0,01$ ), e permanência hospitalar ( $8,0 \pm 4,0$  vs  $15,6 \pm 8,0$  dias,  $p < 0,01$ ) foi significativamente menor no grupo I (Figura 12). Em todo o período do estudo (até a alta hospitalar) dois pacientes foram a óbito (7 e 22 dias após inclusão)

no grupo I, enquanto cinco pacientes faleceram (7,11,18,19 e 26 dias após inclusão) no grupo C ( $p = 0,171$ ). Como a mortalidade pode influenciar nos resultados de tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e no hospital, esses resultados foram calculados também apenas para os sobreviventes ( $n = 26$ ). O tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e no hospital neste subgrupo foi de  $3,7 \pm 5,0$  vs  $1,2 \pm 0,7$  dias ( $p = 0,29$ ),  $7,8 \pm 5,9$  vs  $3,2 \pm 1,0$  dias ( $p = 0,014$ ), e  $15,3 \pm 8,7$  vs  $7,3 \pm 1,8$  dias ( $p = 0,024$ ), no grupo C ( $n = 11$ ) e grupo I ( $n = 15$ ), respectivamente.

**Tabela 1 - Características dos pacientes antes da cirurgia**

	Controle (n=16)	Intervenção (n=17)
Gênero M/F	12/4	11/6
Idade	$62 \pm 10$	$63 \pm 16$
Peso (kg)	$68 \pm 16$	$66 \pm 16$
Altura (cm)	$170 \pm 8$	$164 \pm 9$
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23 \pm 4$	$24 \pm 5$
ASA	$3,1 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,7$
<b>Doenças Crônicas</b>		
Insuficiência Renal dialítica	1	0
Insuficiência Renal não dialítica <sup>1</sup>	5	6
Cirrose Hepática	0	1
DPOC	6	8
Hipertensão Arterial Sistêmica	13	13
Arteriopatia	3	9*
Coronaropatia	1	3
Outras cardiopatias	5	8
Diabetes mellitus	5	7
Distúrbios neurológicos	1	3
<b>Exames Peri-operatórios</b>		
Creatinina ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$124 \pm 90$	$132 \pm 55$
Tempo de Protombina (%)	$87 \pm 13$	$80 \pm 19$
Hemoglobina (g/dL)	$11,3 \pm 2,0$	$11,9 \pm 2,5$
Plaquetas ( $/\mu\text{L}$ )	$305\ 000 \pm 108\ 000$	$301\ 000 \pm 110\ 000$

\* =  $p < 0,05$  Controle vs Intervenção

IMC = Índice de Massa Corpórea; ASA = American Society of Anesthesiology; DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

<sup>1</sup> Creatinina  $> 130 \mu\text{mol}/\text{L}$



**Tabela 2 - Características dos pacientes durante a cirurgia**

<b>Tipo de Cirurgia</b>	<b>Controle (n = 16)</b>	<b>Intervenção (n=17)</b>
Gastro-intestinal Alta	4	4
Hepato-biliar	2	3
Gastro-intestinal Baixa	8	10
Urológica	1	0
Outras	1	0
<i>Parâmetros Respiratórios</i>		
Volume Corrente (mL)	625 ± 154	559 ± 116
Frequência Respiratória (e/min)	13 ± 1	13 ± 1
<i>Parâmetros Fisiológicos no início da cirurgia</i>		
Frequência Cardíaca (BPM)	66 ± 9	77 ± 17
Pressão Arterial Média (mmHg)	96 ± 16	90 ± 18
Saturação de O <sub>2</sub> (%)	97 ± 3	97 ± 3
ΔPP (%)		32 ± 7
Hemoglobina (g/dL)	11,3 ± 2,0	11,9 ± 2,5
<i>Parâmetros Fisiológicos no final da cirurgia</i>		
Frequência Cardíaca (BPM)	86 ± 19	80 ± 17
Pressão Arterial Média (mmHg)	68 ± 20	78 ± 14
Saturação de O <sub>2</sub> (%)	97 ± 3	97 ± 3
ΔPP (%)		9 ± 1
Hemoglobina (g/dL)	9,8 ± 1,4	9,6 ± 1,6
<i>Balanço Hídrico</i>		
Volume de cristalóide infundido (mL)	1 563 ± 602	2 176 ± 1 060
Volume de colóide infundido (mL)	0	2 247 ± 697*
Volume de hemáceas infundido (mL)	131 ± 268	159 ± 320
Volume de plasma fresco infundido (mL)	0	35 ± 106
Total de volume infundido (mL)	1 694 ± 705	4 618 ± 1 557*
Total de volume infundido (mL/kg/h)	7 ± 2	21 ± 8*
Diurese durante a cirurgia (mL)	156 ± 98	621 ± 361*
<b>Duração da Cirurgia em horas</b>	<b>3,7 ± 1,4</b>	<b>3,9 ± 2,0</b>

• = p < 0,0001 Controle vs Intervenção

Tabela 3 – Características dos pacientes após a cirurgia

<b>Admissão na UTI</b>	<b>Controle</b>	<b>Intervenção</b>
Pressão Arterial Média (mmHg)	66 ± 20	80 ± 18*
Frequência Cardíaca (BPM)	90 ± 18	85 ± 20
Saturação arterial de O <sub>2</sub> (%)	96 ± 4	96 ± 2
Lactato de admissão (mmol/L)	1.5 ± 1.1	1.1 ± 0.8
Saturação Venosa Ventral O <sub>2</sub> (%)	59 ± 10	74 ± 9***
<b>Após 24 horas de admissão na UTI</b>	<b>Controle</b>	<b>Intervenção</b>
Pressão Arterial Média (mmHg)	80 ± 12	82 ± 11
Frequência Cardíaca (BPM)	92 ± 21	85 ± 18
Saturação arterial de O <sub>2</sub> (%)	97 ± 3	95 ± 3
Número de Pacientes em uso de Vasopressor	8	2*
Lactato medido (mmol/L)	1,9 ± 1,1	0,7 ± 0,8**
Saturação Venosa Central de O <sub>2</sub> (%)	75 ± 7	73 ± 5
Média de lactato sérico medido nas 24h de 6/6h (mmol/L)	2,4 ± 1,1	1,2 ± 0,4***

\* = p < 0,05, \*\* = p < 0,01, \*\*\* = p < 0,001 Controle vs Intervenção.

Tabela 4 - Complicações pós-operatórias

	Controle (n = 16)	Intervenção (n = 17)
<b><i>Infeciosas</i></b>		
Pneumonia	5	2
Abdominal	4	3
Urinário	1	0
Associada ao cateter	0	0
Ferida operatória	0	0
<b><i>Respiratórias</i></b>		
Embolismo Pulmonar	1	0
Tempo de Ventilação Mecânica > 24 h	6	5
Injúria Pulmonar	5	1
<b><i>Cardiovascular</i></b>		
Arritmias	6	3
Hipotensão	11	3
Edema Agudo de Pulmão	2	0
Insuficiência Coronariana	0	0
Parada Cardíaca (sem desfecho fatal)	1	0
Acidente Vascular Cerebral	0	0
<b><i>Abdominal</i></b>		
<i>Clostridium difficile</i> diarréias	0	0
Obstrução Intestinal Aguda	0	0
Hemorragias digestivas	2	1
<b><i>Deiscências de Anastomoses</i></b>	1	1
<b><i>Coagulopatias</i></b>		
Plaquetas < 100000/ $\mu$ L <sup>2</sup> ou TAP* < 50%	6	4
<b><i>Renal</i></b>		
Volume Urinário < 500 mL/dia ou Creatinina > 170 $\mu$ mol/L <sup>3</sup> ou Insuficiência Renal com diálise	11	1
<b><i>Número total de Complicações e Pacientes</i></b>	63/12 – 75%	23/7 - 41%

\* Tempo de atividade de pro-trombina

<sup>2</sup> Se > 150000/ $\mu$ L peri-operatório

<sup>3</sup> Se < 130  $\mu$ mol/L peri-operatório

## **6. DISCUSSÃO**

---

## 6 DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo demonstram que a utilização de indicadores dinâmicos de fluido-responsividade em cirurgias de alto risco que necessitam de pós-operatório em UTI traz benefícios incontestáveis e vai de encontro à literatura de estudos semelhantes com outros tipos de indicadores dinâmicos de fluido-responsividade<sup>2-8,53-54</sup>.

Em condições ideais, o algoritmo utilizado do estudo calcula de forma satisfatória as variações ocorridas na pressão arterial durante os ciclos respiratórios, como demonstrado previamente em publicação<sup>55</sup>.

A aplicação clínica deste módulo de monitorização mostrou que minimizando o  $\Delta PP$  com fluidos, durante cirurgias de alto risco, a incidência de complicações pós-operatórias foi menor, bem como o tempo de ventilação, tempo de permanência em UTI e no hospital<sup>56</sup>.

Hipovolemia é comum entre pacientes submetidos a cirurgias. Por um lado, é inevitável perdas no período intra-operatório, principalmente por meio de sangramento, mas também por evaporação, jejum prévio e utilização de anestésicos. Adicionalmente, o paciente submetido à cirurgia abdominal recebe preparo de cólon intestinal, outro fator que pode induzir ou piorar a hipovolemia peri-operatória<sup>10,13</sup>. A hipovolemia peri-operatória pode conduzir à hipoperfusão de órgãos, o que é considerado maior fator de morbidade pós-operatória após as cirurgias de grande porte<sup>44</sup>. Os parâmetros cardiovasculares clássicos, assim como débito cardíaco e pressão arterial, são pobres indicadores da quantidade de volume intravascular bem como de fluido responsividade, e apresentam valores considerados normais em

ambos os grupos do estudo no início da cirurgia, como demonstrado na Tabela 01. Em contraste, comparando os valores previamente referidos em pacientes críticos, os valores de  $\Delta$ PP peri-operatórios estavam marcadamente elevados (no grupo I), sugerindo que alguns dos pacientes do estudo estavam bastante desidratados antes do procedimento cirúrgico.

A otimização de parâmetros circulatórios hemodinâmicos durante o perioperatório é muito discutida na literatura<sup>57-58</sup>. Inicialmente foi preconizada, conceituada e publicada por Shoemaker et al.<sup>41</sup>, demonstrando uma redução significativa na mortalidade e no tempo de internação hospitalar em pacientes de alto risco cirúrgico que recebem fluido com ou sem dobutamina, com o objetivo de aumentar o débito cardíaco e a oferta de oxigênio atingido valores supranormais dessas variáveis. Resultados similares de outros grupos<sup>42-44</sup>, que utilizam protocolos semelhantes para evitar hipovolemia e hipoperfusão tecidual no perioperatório, demonstram a importância de se introduzir estes protocolos nos pacientes.

Ao invés de buscar um valor específico de débito cardíaco ou oferta de oxigênio, alguns autores têm proposto a utilização de indicadores perioperatórios que individualizam a curva de Frank-Starling<sup>2-8</sup>. Muitos estudos têm demonstrado que maximizar o volume sistólico com infusão de fluidos, até a porção de platô da curva de Frank-Starling, durante cirurgias de alto risco, está associado com melhores resultados no pós-operatório<sup>2-8</sup>. O benefício em se usar tal estratégia, utilizando o Doppler esofágico para se obter o volume sistólico continuamente, tem sido preconizado inicialmente para cirurgias

cardíacas ou grandes cirurgias ortopédicas e, mais recentemente, têm-se estendido para cirurgias do cólon e outras cirurgias gerais<sup>2-8</sup>.

A monitorização da pressão arterial invasiva é prática comum na maioria das cirurgias de grande porte ou alto risco. O acesso à medida de  $\Delta PP$  é muito simples e não possui custo adicional mesmo no presente estudo, com avaliação contínua em monitor multiparamétrico, pois vem acoplado ao monitor paramétrico, de uso habitual e obrigatório para qualquer tipo de cirurgias. Afora que o custo de monitorização do débito cardíaco a beira do leito e/ou durante procedimentos cirúrgicos, bem como a tecnologia necessária para a aquisição desses dados, represente maior custo e exige grande treinamento multidisciplinar.

Este estudo clínico teve algumas limitações. Em primeiro lugar esse foi um estudo piloto que tinha, inicialmente, única pretensão de servir de guia para um grande estudo no Brasil utilizando a ferramenta desenvolvida IBP-plus, portanto, foi realizado em apenas um centro e a rotina de tratamento do grupo controle pode ter influenciado a expressão dos resultados. Não há como saber se o grupo controle recebeu menos volume que o mínimo necessário, caracterizando uma subressuscitação, por conta de que há controvérsias na literatura. Levando-se em conta alguns estudos específicos que preconizam mais de 7mL/kg/h, que foi a média de volume recebido no grupo controle, para reposição volêmica em grandes cirurgias<sup>16-17</sup>, o montante de fluido recebido no estudo poderia ter sido insuficiente para o grupo controle. Entretanto, esse valor (7mL/kg/h) recebido pelo grupo controle é considerado excessivo por outros autores, que recomendam de 4

a 5 mL/kg/h, pois alegam o aumento de complicações peri e pós-operatórias, sangramento dentre outras, inclusive aumento na permanência hospitalar <sup>9,45-46</sup> associados a maior carga de fluidos. A mortalidade no grupo controle foi bastante alta (31%), porém, compatíveis com muitos estudos publicados previamente sobre cirurgias de alto risco, como mostrado por Lobo et al. <sup>43</sup> (mortalidade de 50% no grupo controle), Shoemaker et al. <sup>41</sup> e Kern <sup>44</sup> (mortalidade 29%) e por Boyd et al. <sup>42</sup> (mortalidade 22%). Por fim, o número reduzido de pacientes randomizados é outra limitação. Entretanto, significativas diferenças foram observadas entre os dois grupos, o que torna necessária a confirmação por meio de um grande estudo, de preferência multicêntrico.



## **7. CONCLUSÕES**

---

## 7. CONCLUSÕES

Pode-se concluir que o algoritmo implementado no monitor multiparamétrico, nas condições observadas no presente estudo, apresentou resultado confiável para o cálculo das variações de pressão durante ventilação mecânica invasiva – em relação ao método considerado “padrão ouro” – como demonstrado em publicações anteriores<sup>53-55</sup>. A sua utilização para otimização volêmica durante anestesia em cirurgias de grande porte, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva no pós-operatório imediato, pode reduzir o tempo de permanência no hospital, tempo de ventilação mecânica e tempo de permanência na UTI, bem como reduzir complicações pós-operatórias de órgãos e sistemas<sup>56</sup> (Anexo 3).



**Anexo 1**

DIRETORIA CLÍNICA


**Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa****APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.05.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1067/03**, intitulado: "Estudo comparativo entre a variação da pressão arterial sistólica e o volume diastólico final do ventrículo direito na avaliação da pré-carga em cirurgia cardíaca" apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior

Pesquisador(a) Executante: Dr. Marcel Rezende Lopes

CAPPesq, 27 de Maio de 2004.

  
PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO  
Presidente da Comissão de Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa

**OBSERVAÇÃO:** Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")




## APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24.08.06, **APROVOU** mudança de título do Protocolo de Pesquisa nº 1067/03, de "Estudo comparativo entre a variação da pressão arterial sistólica e o volume diastólico final do ventrículo direito na avaliação da pré-carga em cirurgia cardíaca" para "Desenvolvimento e validação de algorítimo para mensuração contínua e ou intermitente das variações da pressão arterial e implementação em monitor multiparamétrico" apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO**.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Jr.

CAPPesq, 24 de agosto de 2006.

  
**PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO**  
Presidente da Comissão de Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa

**Anexo 2****Santa Casa de Misericórdia de Passos  
Hospital Regional**

CGC(MF) 23 278 898/0001-60 - Inscrição Estadual: Isento  
PABX- DDR: (035) 3529-1300 (Geral)  
Rua Santa Casa, 164 - CEP 379700-00 Passos - MG

Passos, 19 de Setembro de 2005

Parecer da Comissão de Ética:

A Comissão de Ética da Santa Casa de Misericórdia de Passos APROVOU a execução do estudo titulado:

***ESTUDO PILOTO DE OTIMIZAÇÃO DA VARIAÇÃO DE PRESSÃO DE PULSO DURANTE CIRURGIA DE ALTO RISCO.***

Atenciosamente,

Fabian Silveira Lemos-CRM 27744  
Presidente

11 15:20

## Anexo 3

Available online <http://ccforum.com/content/11/5/R100>

Research

Open Access

### Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial

Marcel R Lopes<sup>1</sup>, Marcos A Oliveira<sup>1</sup>, Vanessa Oliveira S Pereira<sup>1</sup>, Ivaneide Paula B Lemos<sup>1</sup>, Jose Otavio C Auler Jr<sup>2</sup> and Frédéric Michard<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesia and Critical Care, Santa Casa de Misericórdia de Passos, 164 rua Santa Casa, 37900-020, Passos, MG, Brazil

<sup>2</sup>Department of Anesthesia and Critical Care, INCOR-University of São Paulo, 44 Dr. Enéas de Carvalho Aguiar Avenida, 05403-000, São Paulo, SP, Brazil

<sup>3</sup>Department of Anesthesia and Critical Care, Bécélère Hospital – University Paris XI, 157 rue de la Porte de Trivaux, 92141, Clamart, France

Corresponding author: Frédéric Michard, [michard.frederic@free.fr](mailto:michard.frederic@free.fr)

Received: 30 Apr 2007 Accepted: 7 Sep 2007 Published: 7 Sep 2007

*Critical Care* 2007, **11**:R100 (doi:10.1186/cc6117)

This article is online at: <http://ccforum.com/content/11/5/R100>

© 2007 Lopes et al.; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

#### Abstract

**Introduction** Several studies have shown that maximizing stroke volume (or increasing it until a plateau is reached) by volume loading during high-risk surgery may improve post-operative outcome. This goal could be achieved simply by minimizing the variation in arterial pulse pressure ( $\Delta$ PP) induced by mechanical ventilation. We tested this hypothesis in a prospective, randomized, single-centre study. The primary endpoint was the length of postoperative stay in hospital.

**Methods** Thirty-three patients undergoing high-risk surgery were randomized either to a control group (group C,  $n = 16$ ) or to an intervention group (group I,  $n = 17$ ). In group I,  $\Delta$ PP was continuously monitored during surgery by a multiparameter bedside monitor and minimized to 10% or less by volume loading.

**Results** Both groups were comparable in terms of demographic data, American Society of Anesthesiology score, type, and

duration of surgery. During surgery, group I received more fluid than group C ( $4,618 \pm 1,557$  versus  $1,694 \pm 705$  ml (mean  $\pm$  SD),  $P < 0.0001$ ), and  $\Delta$ PP decreased from  $22 \pm 75$  to  $9 \pm 1\%$  ( $P < 0.05$ ) in group I. The median duration of postoperative stay in hospital (7 versus 17 days,  $P < 0.01$ ) was lower in group I than in group C. The number of postoperative complications per patient ( $1.4 \pm 2.1$  versus  $3.9 \pm 2.8$ ,  $P < 0.05$ ), as well as the median duration of mechanical ventilation (1 versus 5 days,  $P < 0.05$ ) and stay in the intensive care unit (3 versus 9 days,  $P < 0.01$ ) was also lower in group I.

**Conclusion** Monitoring and minimizing  $\Delta$ PP by volume loading during high-risk surgery improves postoperative outcome and decreases the length of stay in hospital.

**Trial registration** NCT00479011

#### Introduction

Several reports [1-4] have shown that monitoring and maximizing stroke volume by volume loading during high-risk surgery decreases the incidence of postoperative complications and the length of stay in the intensive care unit (ICU) and in the hospital. Unfortunately, this strategy has so far required the measurement of stroke volume by a cardiac output monitor as well as a specific training period for the operators [5].

By increasing pleural pressure, mechanical inspiration induces cyclic variations in cardiac preload that may be turned into cyclic changes in left ventricular stroke volume and arterial pulse pressure (the difference between systolic and diastolic pressure) [6]. The variation in arterial pulse pressure ( $\Delta$ PP) induced by mechanical ventilation is known to be a very accurate predictor of fluid responsiveness; that is, of the position on the preload/stroke volume relationship (the Frank-Starling

ASA = American Society of Anesthesiology;  $\Delta$ PP = variation in arterial pulse pressure; HES = hydroxyethylstarch; ICU = intensive care unit.

curve) [7-11]. In brief, in patients operating on the flat portion of the Frank-Starling curve (and hence insensitive to cyclic changes in preload induced by mechanical ventilation),  $\Delta PP$  is low, and volume loading does not result in a significant increase in stroke volume [6]. Conversely, in patients operating on the steep portion of the preload/stroke volume relationship (and hence sensitive to cyclic changes in preload induced by mechanical ventilation),  $\Delta PP$  is high, and volume loading leads to a significant increase in stroke volume [6]. By increasing cardiac preload, volume loading induces a rightward shift on the preload/stroke volume relationship and hence a decrease in  $\Delta PP$ . Patients who have reached the plateau of the Frank-Starling relationship can be identified as patients in whom  $\Delta PP$  is low [6,12]. The clinical and intraoperative goal of 'maximizing stroke volume by volume loading' can therefore be achieved simply by minimizing  $\Delta PP$  [12].

We performed the present study to investigate whether monitoring and minimizing  $\Delta PP$  by volume loading during high-risk surgery may improve postoperative outcome.

## Materials and methods

### Patients

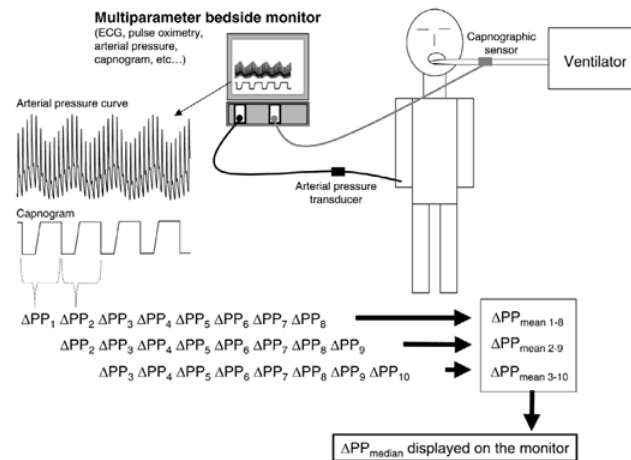
After approval by the ethical committee of Santa Casa de Misericórdia de Passos (Passos, MG, Brazil) and written informed consent, 33 patients undergoing high-risk surgery were

enrolled between 22 September 2005 and 23 January 2006 and randomized to either a control group (group C) or an intervention group (group I). Patients were selected according to a preoperative decision (by the surgeon and the intensivist) that postoperative care would be undertaken in the ICU because of co-morbidities or/and the surgical procedure. Patients less than 18 years old, with cardiac arrhythmias, with a body mass index of more than 40, or undergoing surgery with an open thorax, neurosurgery or emergency surgery, were excluded.

### Intraoperative monitoring

Heart rate, arterial pressure (radial arterial line, 20 gauge), pulse oximetry, and capnography (Capnostat Mainstream CO<sub>2</sub> sensor, Respirationics Inc., Murrysville, PA, USA) were monitored in all patients during the surgical procedure with the use of a multiparameter bedside monitor (DX 2020; Dixtal, São Paulo, SP, Brazil). In patients in group I, the arterial pressure curve was recorded via a specific module (IBPplus; Dixtal), allowing the automatic calculation of  $\Delta PP$  by the monitor as follows (Figure 1). Each respiratory cycle is identified from the capnogram, systolic and diastolic arterial pressures are measured on a beat-to-beat basis, and pulse pressure is calculated as the difference between systolic and diastolic pressure. Maximum and minimum values for pulse pressure ( $PP_{max}$  and  $PP_{min}$ , respectively) are determined over each respiratory cycle, and  $\Delta PP$  is calculated as a percentage as described

Figure 1



Automatic calculation of variation in arterial pulse pressure ( $\Delta PP$ ) from the recordings of arterial pressure and capnographic signals on a regular bedside monitor.



originally [13]:

$$\Delta PP = 100 \times (PP_{max} - PP_{min}) / ((PP_{max} + PP_{min}) / 2)$$

The mean value of  $\Delta PP$  is automatically calculated over three consecutive floating periods of eight respiratory cycles, and the median value of this triple determination is displayed on the bedside monitor and updated after each new respiratory cycle (Figure 1).

#### Protocol

Randomization was performed preoperatively by using sealed envelopes. During the surgical procedure, patients were managed in accordance with our institution's standard of care. Group C received fluid intraoperatively at the discretion of the anesthetist, whereas group I received additional hydroxyethyl-starch 6% (HES) boluses to minimize and maintain  $\Delta PP \leq 10\%$ . This  $\Delta PP$  cutoff value was chosen according to previous reports showing that when  $\Delta PP \leq 10\%$ , an increase in stroke volume of 10% or more as a result of volume loading is very unlikely [7-11,13]. During the postoperative period, both groups were managed by intensivists (in the ICU), and clinicians (in the wards) not involved in the intraoperative management or in data collection. These individuals were not informed of patient allocation.

#### Data collection

Over the study period all data were collected prospectively and patients were followed up until hospital discharge. Preoperative and intraoperative data collection was undertaken by one of the investigators (VOSP), whereas postoperative data collection was undertaken by another (IPBL), who was not aware of the allocation group. Figure 2 shows the trial profile. Before surgery, the sex, age, weight, height, history of renal failure requiring dialysis or not, cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, peripheral vascular disease, coronary artery disease, other cardiac disease, diabetes melli-

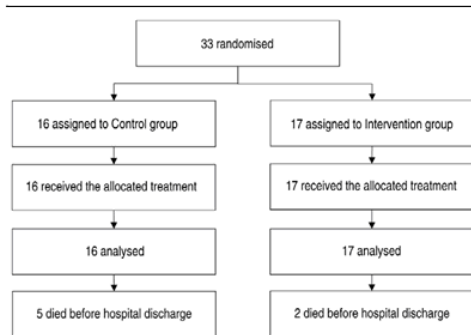
tus, and cerebrovascular disease were recorded. The body mass index was calculated according to the standard formula ( $BMI = \text{weight}/\text{height}^2$ ). Serum creatinine concentration, prothrombin time, hemoglobin concentration, and platelet concentration were obtained from routine preoperative biological tests. During the surgical procedure, tidal volume, ventilatory frequency, infused volume of crystalloid solutions, HES, and blood products were recorded. Heart rate, mean arterial pressure, percutaneous arterial oxygen saturation, and hemoglobin concentration were collected both at the beginning and at the end of the surgical procedure. The duration of surgery was also recorded. After the surgical procedure, the following parameters were collected both at admission to the ICU and 24 hours later: mean arterial pressure, heart rate, percutaneous arterial oxygen saturation. During the 24 hours after admission to the ICU, venous lactate concentrations were measured every 6 hours and the mean lactate value was calculated over the first 24-hour period in the ICU. The need for continuous vasoactive (dopamine or/and norepinephrine (noradrenaline)) support was also recorded.

Postoperative ICU infections (pneumonia, abdominal, urinary tract, line-related sepsis and wound infections), respiratory complications (pulmonary embolism, acute lung injury, and respiratory support for more than 24 hours exclusive of acute lung injury), cardiovascular complications (arrhythmia, hypotension, acute pulmonary edema, acute myocardial infarction, stroke, and cardiac arrest exclusive of fatal outcome), abdominal complications (*Clostridium difficile* diarrhea, acute bowel obstruction, upper gastrointestinal bleed, and anastomotic leak), hematologic complications (platelet count less than 100,000/ $\mu\text{l}$  or prothrombin time less than 50%), and renal complications (urine output less than 500 ml/day or serum creatinine more than 170  $\mu\text{mol/l}$  or dialysis for acute renal failure) were collected in accordance with criteria used previously by other investigators [3,14,15].

#### Statistical analysis

Data were analysed by comparing patients in group C with those in group I on an intention-to-treat basis. The primary outcome measure was the duration of postoperative stay in hospital. On the basis of our own hospital registry, the mean duration of postoperative stay in hospital in group C was a priori estimated at  $16 \pm 8$  days (mean  $\pm$  SD). In accordance with previous publications [1,2], we postulated that the mean duration of postoperative stay in hospital in group I could be 35% lower. A sample size of 33 patients in each group was calculated for a 0.05 difference (two-sided) with a power of 80% [16]. An intermediate analysis after the enrolment of the first 33 patients was planned, to readjust the population sample size if necessary. Secondary outcome measures were the number of postoperative complications per patient, as well as the duration of mechanical ventilation and stay in the ICU.

Figure 2



Trial profile.

Results are expressed as mean  $\pm$  SD, or as median [interquartile ranges] for the duration of mechanical ventilation, stay in the ICU, and stay in hospital. Comparisons between groups C and I were performed with a non-parametric Mann-Whitney *U* test (quantitative data) or a  $\chi^2$  test (qualitative data). In group I, the effect of HES administration on  $\Delta$ PP during surgery was assessed with a non-parametric Wilcoxon rank-sum test. Linear correlations were tested by using the Spearman rank method. A *P* value less than 0.05 was considered statistically significant.

### Results

Over the 4-month (22 September 2005 to 23 January 2006) enrolment study period, 237 patients were admitted to our medico-surgical ICU, 57 of these after a surgical procedure. Among these 57 postoperative patients, 33 patients fulfilled the inclusion criteria and agreed to participate in the study. Sixteen patients were randomly assigned to group C and 17 to group I (Figure 2). The study was stopped after the intermediate analysis (33 patients enrolled) because we observed a significant decrease in the length of stay in hospital (primary endpoint) in group I.

#### Before surgery

Before surgery, the groups were comparable in terms of sex ratio, age, weight, height, body mass index, American Society of Anesthesiology (ASA) score, type of surgery, and preoperative biological tests (Table 1). They were also comparable in terms of co-morbidities, except in regard to peripheral vascular disease, where the observed incidence was significantly higher (*P* = 0.04) in group I.

#### During surgery

The duration of the surgical procedure, as well as respiratory settings (tidal volume and ventilatory frequency) were comparable in both groups (Table 2). During the surgical procedure, the amount of HES and the total amount of fluid (including crystalloid, HES, and blood products) was significantly greater in group I than in group C (Table 2). None of the patients received continuous vasoactive support during surgery. In group I ( $\Delta$ PP was not measured in group C),  $\Delta$ PP decreased significantly from  $22 \pm 7\%$  to  $9 \pm 1\%$  (mean  $\pm$  SD; *P* < 0.0001) over the time frame of the surgical procedure, and was 10% or less at the end of the surgical procedure in all except four patients (range 7 to 11).

#### After surgery

On admission to the ICU, the mean arterial pressure was significantly greater in group I (Table 3); 24 hours after admission to the ICU, fewer patients required vasoactive support in group I, and blood lactate was lower in this group (Table 3). Postoperative complications are listed in Table 4. The number of patients with postoperative complications is shown in Figure 3. Fewer patients developed complications in group I (7 patients (41%) versus 12 patients (75%), *P* = 0.049). The

**Table 1**

#### Patients' characteristics before surgery

Characteristic	Group	
	C (n = 16)	I (n = 17)
Sex, M/F	12/4	11/6
Age (years)	62 $\pm$ 10	63 $\pm$ 16
Weight (kg)	68 $\pm$ 16	66 $\pm$ 16
Height (cm)	170 $\pm$ 8	164 $\pm$ 9
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23 $\pm$ 4	24 $\pm$ 5
ASA II score	3	3
ASA III score	9	8
ASA IV score	4	6
Chronic disease		
Renal failure requiring dialysis	1	0
Renal failure without dialysis <sup>a</sup>	5	6
Cirrhosis	0	1
Chronic obstructive pulmonary disease	6	8
Hypertension	13	13
Peripheral vascular disease	3	9 <sup>b</sup>
Coronary artery disease	1	3
Other cardiopathy	5	8
Diabetes mellitus	5	7
Cerebrovascular disease	1	3
Preoperative biological tests		
Serum creatinine ( $\mu$ mol/l)	124 $\pm$ 90	132 $\pm$ 55
Prothrombin time (percentage)	87 $\pm$ 13	80 $\pm$ 19
Hemoglobin (g/dl)	11.3 $\pm$ 2.0	11.9 $\pm$ 2.5
Platelets ( $\mu$ l)	305,000 $\pm$ 108,000	301,000 $\pm$ 110,000

ASA, American Society of Anesthesiology physical status; C, control; I, intervention. <sup>a</sup>Serum creatinine more than 130  $\mu$ mol/l; <sup>b</sup>*P* < 0.05, control group versus intervention group.

number of complications per patient was lower in group I than in group C ( $1.4 \pm 2.1$  per patient versus  $3.9 \pm 2.8$  per patient, *P* = 0.015). The median [interquartile range] duration of mechanical ventilation (1 [1 to 2] versus 5 [1 to 12] days, *P* < 0.05), stay in the ICU (3 [2 to 4] versus 9 [4.5 to 15.5] days, *P* < 0.01), and stay in hospital (7 [6 to 8.25] versus 17 [8 to 20] days, *P* < 0.01) was significantly lower in group I than in group C (Figure 4). Over the study period (until hospital

Available online <http://ccforum.com/content/11/5/R100>

Table 2

Parameter	Group	
	C (n = 16)	I (n = 17)
<b>Type of surgery, physiologic status, and fluid administered during the surgical procedure</b>		
Type of surgery		
Upper gastrointestinal	4	4
Hepato-biliary	2	3
Lower gastrointestinal	8	10
Urology	1	0
Other	1	0
Respiratory settings		
Tidal volume (ml/kg)	9.1 ± 0.5	8.6 ± 0.6
Ventilatory frequency (/min)	13 ± 1	13 ± 1
Physiologic status at start of surgery		
Heart rate (/min)	66 ± 9	77 ± 17
Mean arterial pressure (mmHg)	96 ± 16	90 ± 18
SpO <sub>2</sub> (percentage)	97 ± 3	97 ± 3
ΔPP (percentage)		22 ± 7
Hemoglobin (g/dl)	11.3 ± 2.0	11.9 ± 2.5
Physiologic status at end of surgery		
Heart rate (/min)	86 ± 19	80 ± 17
Mean arterial pressure (mmHg)	68 ± 20	78 ± 14
SpO <sub>2</sub> (percentage)	97 ± 3	97 ± 3
ΔPP (percentage)		9 ± 1 <sup>a</sup>
Hemoglobin (g/dl)	9.8 ± 1.4	9.6 ± 1.6
Fluid administered		
Volume of crystalloid infused (ml)	1,563 ± 602	2,176 ± 1,060
Volume of colloid infused (ml)	0	2,247 ± 697 <sup>b</sup>
Volume of red blood cells infused (ml)	131 ± 268	159 ± 320
Number of patients who received red blood cells	4	5
Volume of FFP infused (ml)	0	35 ± 106
Number of patients who received FFP	0	2
Total volume infused (ml)	1,694 ± 705	4,618 ± 1,557 <sup>b</sup>
Total volume infused (ml/kg per hour)	7 ± 2	21 ± 8 <sup>b</sup>
Duration of surgery (hours)	3.7 ± 1.4	3.9 ± 2.0

SpO<sub>2</sub>, percutaneous arterial oxygen saturation; ΔPP, variation in arterial pulse pressure; FFP, fresh frozen plasma; C, control; I, intervention. <sup>a</sup>P < 0.05, end of surgery versus start of surgery; <sup>b</sup>P < 0.0001, control group versus intervention group.

Table 3

Status	Group	
	C (n = 16)	I (n = 17)
<b>Hemodynamic and physiologic status on admission to ICU and 24 hours later</b>		
On admission to ICU		
Mean arterial pressure (mmHg)	66 ± 20	80 ± 18 <sup>a</sup>
Heart rate (/min)	90 ± 18	85 ± 20
SpO <sub>2</sub> (percentage)	96 ± 4	96 ± 2
Lactate (mmol/l)	1.5 ± 1.1	1.1 ± 0.8
At 24 h after admission to ICU		
Mean arterial pressure (mmHg)	80 ± 12	82 ± 11
Heart rate (/min)	92 ± 21	85 ± 18
SpO <sub>2</sub> (%)	97 ± 3	95 ± 3
Vasoactive support (n)	8	2 <sup>a</sup>
Lactate (mmol/l)	1.9 ± 1.1	0.7 ± 0.8 <sup>b</sup>
Mean lactate over 24 h (mmol/l)	2.4 ± 1.1	1.2 ± 0.4 <sup>c</sup>

ICU, intensive care unit; SpO<sub>2</sub>, percutaneous arterial oxygen saturation; C, control; I, intervention. <sup>a</sup>P < 0.05, <sup>b</sup>P < 0.01, <sup>c</sup>P < 0.001, control group versus intervention group.

discharge), five patients died (on days 7, 11, 18, 19, and 26) in group C, whereas two patients died (on days 7 and 22) in group I (P = 0.171). In group C, the cause of death was septic shock and ARDS in four cases (pneumonia n = 1, abdominal sepsis n = 2, pneumonia and urosepsis n = 1), and acute pulmonary edema in one case. In group I, the cause of death was unexplained cardiac arrest in one case, and acute respiratory failure in one case (tracheostomy complication). Because death does influence the duration of mechanical ventilation, the duration of stay in the ICU, and the duration of stay in hospital, we also compared these parameters when considering only survivors (n = 26). The median [interquartile range] duration of mechanical ventilation, stay in the ICU, and stay in hospital was 1 [1 to 2] versus 2 [0.25 to 5.5] days (P = 0.29), 3 [2.25 to 4] versus 6 [3.25 to 11.75] days (P = 0.014), and 7 [6 to 8] versus 16 [7.5 to 20.25] days (P = 0.024) in survivors of group I (n = 15) and group C (n = 11), respectively.

## Discussion

Our study shows that monitoring and minimizing ΔPP by fluid loading during high-risk surgery decreases the incidence of postoperative complications and also the duration of mechanical ventilation, stay in the ICU, and stay in hospital.

Hypovolemia can pass undetected before, during, and after major surgery. Aside from the inevitable losses in the intraoperative period mainly due to bleeding, most patients are still starved for a minimum of 6 hours preoperatively to reduce the risk of acid aspiration syndrome. Additionally, patients under-

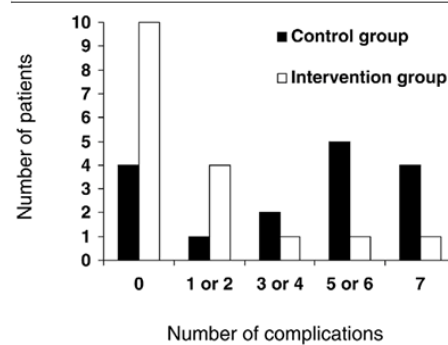
Table 4

Postoperative complications	Group	
	C (n = 16)	I (n = 17)
<b>Infection</b>		
Pneumonia	5	2
Abdominal	4	3
Urinary tract	1	0
<b>Respiratory</b>		
Pulmonary embolism	1	0
Respiratory support > 24 h (exclusive of acute lung injury)	6	5
Acute lung injury	5	1
<b>Cardiovascular</b>		
Arrhythmia <sup>a</sup>	6	3
Hypotension <sup>a</sup>	11	3
Acute pulmonary edema	2	0
Cardiac arrest (exclusive of fatal outcome)	1	0
<b>Abdominal</b>		
Acute bowel obstruction	1	0
Upper gastrointestinal bleed	2	1
Anastomotic leak	1	0
<b>Coagulopathy</b>		
Platelet count <100,000/ $\mu$ l <sup>b</sup> or prothrombin time <50% <sup>c</sup>	6	4
<b>Renal</b>		
Urine output < 500 ml/day or serum creatinine > 170 $\mu$ mol/l <sup>d</sup> or dialysis for acute renal failure	11	1
Total number of complications	63	23
Number (percentage) of patients with complications	12 (75)	7 (41)

C, control; I, intervention. <sup>a</sup>Requiring pharmacologic treatment; <sup>b</sup>if at least 150,000/ $\mu$ l preoperatively; <sup>c</sup>if at least 70% preoperatively; <sup>d</sup>if 130  $\mu$ mol/l or less preoperatively.

going abdominal surgery frequently receive bowel preparation, another factor that may induce or worsen hypovolemia [17,18]. In our study population, all patients undergoing bowel surgery ( $n = 18$ ) received a bowel preparation (2,000 ml of mannitol solution *per os*) administered over a period of 2–3 hours and started 16 hrs before the surgical procedure, and 2,500 ml of glucose solution intravenously over the same period. Other patients ( $n = 15$ ) were starved for 12 hours before the surgical procedure and received 1,500 ml of glucose solution intravenously over this period. Classical cardiovascular parameters such as heart rate and arterial pressure are poor indicators of volume status, and these were in the

Figure 3



Numbers of patients with postoperative complications in the control and intervention groups.

normal range in both groups just before surgery. In contrast, in comparison with values reported previously [7-11], preoperative  $\Delta$ PP values were quite high (in group I), suggesting that some of our patients were probably hypovolemic at the beginning of the surgical procedure.

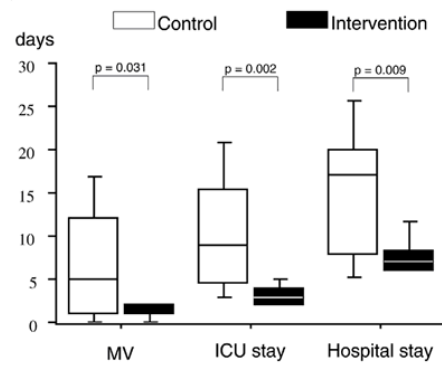
Perioperative hypovolemia leading to poor organ perfusion is thought to be a major factor in determining postoperative morbidity after major surgery. Optimization of circulatory status perioperatively was a concept first promulgated by Shoemaker and colleagues [19]. They found a significant reduction in mortality and stay in hospital in high-risk surgical patients receiving fluid loading with or without dobutamine to increase cardiac output and oxygen delivery to supranormal values. Comparable results from other groups [20-22] using a similar goal-directed approach lends further support to the importance of avoiding hypovolemia and tissue oxygen debt perioperatively.

Instead of targeting a given threshold value of cardiac index or of oxygen delivery during surgery, other authors have proposed to guide intraoperative fluid administration by using individual Frank-Starling curves [1-4,12,23]. Several studies have shown that monitoring and maximizing stroke volume by fluid loading (until stroke volume reaches a plateau, actually the plateau of the Frank-Starling curve) during high-risk surgery is associated with improved postoperative outcome [1-4]. The benefit in using such a fluid strategy, guided by the continuous esophageal Doppler measurement of stroke volume, was established first in patients undergoing cardiac surgery [1] or hip surgery [2], and was extended more recently to patients undergoing major bowel or general surgery [3,4].

Intra-arterial blood pressure monitoring is common practice in most patients undergoing high-risk surgery [24]. The assessment of  $\Delta$ PP is therefore a simple and cost-saving method in

Available online <http://ccforum.com/content/11/5/R100>

**Figure 4**



Box-and-whiskers representation of the duration (days) of mechanical ventilation (MV), stay in the intensive care unit (ICU), and stay in hospital in the control and intervention groups. The line inside a box denotes the median, the limits of the box denote the 75th centile of the data, and the whiskers represent the 90th centile of the data.

comparison with technologies monitoring cardiac output or oxygen delivery. Such a simple approach therefore has the potential for widespread application because it is not routinely feasible for anesthetists to monitor cardiac output or oxygen delivery in many institutions, as well as in many countries.

Our study has some limitations. First, this is a single-centre trial, and local perioperative standard of care may have influenced the results. There is no specific fluid protocol for high-risk surgery in Santa Casa Misericordia hospital. Anesthetists were free to use the type and the volume of fluid they considered necessary to maintain blood pressure during the surgical procedure, and did not monitor central venous pressure. As a result, group C did not receive HES and received much less fluid than group I during the surgical procedure (the difference between groups was 2,924 ml). The debate over correct intraoperative fluid management is unresolved [23,25,26]. Indeed, facing studies showing a benefit in optimizing stroke volume and oxygen delivery by fluid loading, few studies have conversely shown a benefit in fluid restriction [27-29]. For instance, Nisanevich and colleagues [29] recently compared the postoperative outcome of two groups of patients undergoing abdominal surgery, a restrictive group (receiving 4 ml/kg of crystalloid solution per hour during the surgical procedure) and a liberal group (receiving a bolus of 10 ml/kg followed by 12 ml/kg per hour during surgery). Patients in the restrictive group received an average total volume of 1,230 ml during the surgical procedure, whereas those in the liberal group received 3,670 ml (that is, 2,440 ml more). The number of patients with complications was smaller in the restrictive group, as was the duration of postoperative stay in hospital.

Although the study populations are not comparable (ASA scores were higher in our study), it is interesting to note that the total amount of fluid received intraoperatively by our control group (7 ml/kg per hour) was higher than the volume of fluid received by the restrictive group (4 ml/kg per hour) of Nisanevich's study [29].

The mortality rate was high in our control group, but we must bear in mind that it was calculated from a small patient population and that most of our patients had many co-morbidities (ASA score was 3 or more in all except six patients; that is, in 82% of our study population). Moreover, it was consistent with mortality rates of patients undergoing high-risk surgery reported previously in Brazil [21,30]. In Europe or in the USA, high-risk surgery mortality rates are usually lower [3,4,15,22], although mortality rates up to 22% [20] and 34% [19] have also been reported. In this respect, our findings strongly suggest that an intraoperative goal-directed fluid therapy based on  $\Delta$ PP monitoring is useful for improving outcome at least in our institution, but caution should be exercised before extrapolating our findings to other patient populations or to other institutions in which standard perioperative fluid management may be different.

The morbidity was high in our patients, with an incidence of postoperative complications of 41% and 75% in groups I and C, respectively. The overall management of our patients may have contributed, at least in part, to this finding. However, one must point out that the incidence of postoperative complications is also directly influenced by the number of complications collected. We used a very extensive list of postoperative complications, including infectious, respiratory, cardiovascular, and abdominal complications proposed recently by Pearse and colleagues [15], as well as hematologic and renal complications proposed by Bennett-Guerrero and colleagues [14] and Gan and colleagues [3]. Finally, the incidence of postoperative complications in our study was comparable to the incidence reported by Pearse and colleagues [15] in a recent study investigating the value of postoperative optimization in patients undergoing high-risk surgery (44% in the optimization group versus 68% in the control group).

The small number of patients enrolled in this study is also a limitation. Although patients were randomized, we observed that the groups were not comparable in terms of peripheral vascular disease (the incidence was higher in group I). If this finding could not be an advantage to group I, in which a better outcome was finally reported, it indicates the risk of imbalance between the groups as a result of the small sample size. In this regard, because we did not measure  $\Delta$ PP in the control group, we cannot definitely exclude the possibility that  $\Delta$ PP might have been different between groups C and I at the beginning of surgery. Our results therefore merit confirmation on a larger scale, and ideally on a multicentre basis. Such a trial is currently ongoing in several hospitals in São Paulo, Brazil. In con-



Critical Care Vol 11 No 5 Lopes et al

trast, the fact that we observed significant differences between the outcomes of two small groups of patients emphasizes the potential value of using  $\Delta$ PP to tailor fluid administration during high-risk surgery, and the likelihood of observing similar differences in larger populations of patients.

Finally, because  $\Delta$ PP is directly influenced by the magnitude of cyclic changes in pleural pressure induced by mechanical inspiration, it cannot be recommended as a guide to fluid administration in patients who are not mechanically ventilated with regular tidal volume (for example patients undergoing surgery under regional anesthesia) or when chest compliance is abnormally increased (for example during open chest surgery) or decreased (for example in morbidly obese patients) [6]. In this regard, it must be noted that these populations were excluded from the present study, as were patients with cardiac arrhythmia, in whom  $\Delta$ PP cannot be evaluated [31].

### Conclusion

Our study shows that monitoring and minimizing  $\Delta$ PP by volume loading during high-risk surgery decreases the number of postoperative complications and also the duration of mechanical ventilation, stay in the ICU, and stay in hospital. Thus,  $\Delta$ PP may serve as a simple tool for improving the outcome of patients undergoing high-risk surgery. Further studies are required to confirm the results of our pilot study on a larger scale, as well as in different settings.

### Key messages

- Monitoring and minimizing arterial pulse pressure variation ( $\Delta$ PP) by volume loading during high-risk surgery decreases the duration of stay in hospital.
- This goal-directed strategy is also useful in decreasing the number of postoperative complications, as well as the duration of mechanical ventilation and stay in the ICU.

### Competing interests

The named authors declare that they have no conflict of interest. Dixtal had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

### Authors' contributions

FM, MRL, and JOCA participated in the trial design. VOSP and IPBL obtained the data. MRL, FM, and MAO participated in the data analysis and interpretation of the results. FM and MRL were involved in the statistical analysis and wrote the paper. All authors read and approved the final manuscript.

### Acknowledgements

The authors thank Maria De Amorim (Paris, France) and Julia Fukushima (São Paulo, SP, Brazil) for help in data analysis, Dr Julia Wendon (London, UK) for reviewing the manuscript, and Dixtal (São Paulo, SP, Brazil) for providing the software for the automatic calculation of  $\Delta$ PP.

### References

1. Mythen MG, Webb AR: **Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery.** *Arch Surg* 1995, **130**:423-429.
2. Sinclair S, James S, Singer M: **Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: a randomised controlled trial.** *BMJ* 1997, **315**:909-912.
3. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, El-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PSA: **Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery.** *Anesthesiology* 2002, **97**:820-826.
4. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WGA, Miles WFA, Barclay GR, Fleming SC: **Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery.** *Br J Anaesth* 2005, **95**:634-642.
5. Lefrant JY, Bruelle P, Aya AG, Saissi G, Dauzat M, de La Coussaye JE, Eledjam JJ: **Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 1998, **24**:347-352.
6. Michard F: **Changes in arterial pressure during mechanical ventilation.** *Anesthesiology* 2005, **103**:419-428.
7. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL: **Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**:134-138.
8. Bendjelid K, Suter PM, Romand JA: **The respiratory change in prejection period: a new method to predict fluid responsiveness.** *J Appl Physiol* 2004, **96**:337-342.
9. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A: **Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery.** *Chest* 2004, **126**:1563-1568.
10. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL: **Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: Influence of tidal volume.** *Intensive Care Med* 2005, **31**:517-523.
11. Solus-Biguet H, Fleifel M, Tavernier B, Kipnis E, Onimus J, Robin E, Lebuffe G, Decoene C, Pruvot FR, Vallet B: **Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery.** *Br J Anaesth* 2006, **97**:808-816.
12. Michard F, Lopes MR, Auler JOC Jr: **Pulse pressure variation: beyond the fluid management of patients with shock.** *Crit Care* 2007, **11**:131.
13. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, Teboul JL: **Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159**:935-939.
14. Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, Young LR, Wahl TA, Diers TL, Phillips-Bute BG, Newman MF, Mythen MG: **The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery.** *Anesth Analg* 1999, **89**:514-519.
15. Pearce R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: **Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial.** *Crit Care* 2005, **9**:R687-R693.
16. Schulz KF, Grimes DA: **Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical.** *Lancet* 2005, **365**:1348-1353.
17. Holte K, Nielsen KG, Madsen JL, Kehlet H: **Physiologic effects of bowel preparation.** *Dis Colon Rectum* 2004, **47**:1397-1402.
18. Junghans T, Neuss H, Strohauer M, Raue W, Haase O, Schink T, Schwenk W: **Hypovolemia after traditional preoperative care in patients undergoing colonic surgery is underrepresented in conventional hemodynamic monitoring.** *Int J Colorectal Dis* 2006, **21**:693-697.
19. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS: **Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients.** *Chest* 1988, **94**:1176-1186.
20. Boyd O, Grounds M, Bennett ED: **A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients.** *JAMA* 1993, **270**:2699-2707.
21. Lobo SMA, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, Brienci SLA, de Oliveira GG: **Effects of maximizing**

Available online <http://ccforum.com/content/11/5/R100>

- oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 2000, **28**:3396-3404.
22. Kern JW, Shoemaker WC: **Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients.** *Crit Care Med* 2002, **30**:1686-1692.
  23. Spahn DR, Chassot PG: **CON: fluid restriction for cardiac patients during major noncardiac surgery should be replaced by goal-directed intravascular fluid administration.** *Anesth Analg* 2006, **102**:344-346.
  24. Buhre W, Rossaint R: **Perioperative management and monitoring in anaesthesia.** *Lancet* 2003, **362**:1839-1846.
  25. Joshi GP: **Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery.** *Anesth Analg* 2005, **101**:601-605.
  26. Boldt J: **Fluid management of patients undergoing abdominal surgery – more questions than answers.** *Eur J Anaesth* 2006, **23**:631-640.
  27. Kita T, Mammoto T, Kishi Y: **Fluid management and postoperative respiratory disturbances in patients with transthoracic esophagectomy for carcinoma.** *J Clin Anesth* 2002, **14**:252-256.
  28. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lannig C, Wallin L, the Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy: **Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens.** *Ann Surg* 2003, **238**:641-648.
  29. Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G, Weissman C, Einav S, Matot I: **Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery.** *Anesthesiology* 2005, **103**:25-32.
  30. Lobo SM, Lobo FR, Polachini CA, Patini DS, Yamamoto AE, de Oliveira NE, Serrano P, Sanches HS, Spegiolin MA, Queiroz MM, et al.: **Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients.** *Crit Care* 2006, **10**:R72.
  31. Michard F: **Volume management using dynamic parameters: the good, the bad, and the ugly.** *Chest* 2006, **128**:1902-1909.

## **9. REFERÊNCIAS**

---



## 9. REFERÊNCIAS

1. Grounds RM; Rhodes A; Bennett D. Reducing Surgical Mortality and Complications. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer; 2001. p. 57-67.

2. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg*. 1995;130:423-9.

3. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: a randomised controlled trial. *BMJ*. 1997;315:909-12.

4. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth*. 2002;88:65-71.

5. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, El-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*. 2002;97:820-6.

6. Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif MS, Gilligan S, Tackaberry C. Randomized controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia*. 2002;57:845-9.

7. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, Barclay GR, Fleming SC. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth.* 2005;95:634-42.

8. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg.* 2006;93:1069-76.

9. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth.* 2002;89:622-32.

10. Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J. Hydroxyethyl starch (HES) [130/0.4], a new HES specification: pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy volunteers. *Drugs R D.* 2003;4:149-57.

11. Poelaert JI. Haemodynamic monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001;14:27-32.

12. Prause G, Ratzenhofer-Comenda B, Pierer G, Smolle-Jüttner F, Glanzer H, Smolle J. Can ASA grade or Goldman's cardiac risk index predict peri-operative mortality? A study of 16.227 patients. *Anaesthesia.* 1997;52:203-6.

13. Junghans T, Neuss H, Strohauer M, Raue W, Haase O, Schink T, Schwenk W. Hypovolemia after traditional preoperative care in patients undergoing colonic surgery is underrepresented in conventional hemodynamic monitoring. *Int J Colorectal Dis.* 2006;21:693-7.

14. Cheatham ML. Right ventricular end-diastolic volume measurements in the resuscitation of trauma victims. *Int J Intensive Care-IJIC*. 2000;7:165-76.
15. Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 2007;35:64-8.
16. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:134-8.
17. Bendjelid K, Suter PM, Romand JA. The respiratory change in preejection period: a new method to predict fluid responsiveness. *J Appl Physiol*. 2004;96:337-42.
18. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2004;126:1563-8.
19. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*. 2004;30:1734-9.
20. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. 2005;31:517-23.

21. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:658-65.
22. Hofer CK, Müller SM, Furrer L, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest.* 2005;128:848-54.
23. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth.* 2005;95:746-55.
24. Feissel M, Badie J, Merlani PG, Faller J-P, Bendjelid K. Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Crit Care Med.* 2005;33:2534-9.
25. Michard F, Descorps-Declere A, Lopes MR. Using pulse pressure variation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36:2946-8.
26. Poeze M, Greve JW, Ramsay G. Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Crit Care.* 2005;9:R771-9.
27. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med.* 2009;37:2079-90.

28. Jia F. [Exploration on the medical life of Bian Que, a renowned physician in ancient China] (Chi). *Zhonghua Yi Shi Za Zhi*. 1984;14:214-5.
29. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006;34:1402-7.
30. Lafanechère A, Pène F, Goulenok C, Delahaye A, Mallet V, Choukroun G, Chiche JD, Mira JP, Cariou A. Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(5):R132.
31. Maizel J, Airapetian N, Lorne E, Tribouilloy C, Massy Z, Slama M. Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med*. 2007;33:1133-8.
32. Lamia B, Teboul JL, Monnet X, Osman D, Maizel J, Richard C, Chemla D. Contribution of arterial stiffness and stroke volume to peripheral pulse pressure in ICU patients: an arterial tonometry study. *Intensive Care Med*. 2007;33:1931-7.
33. Cao DY. [Textual research on Bian Que (Qin Yueren)'s native place] (Chi). *Zhonghua Yi Shi Za Zhi*. 1993;23:15-9.
34. Cao D, Guo S, Wang Z, Wang W, Yan S. [Study on Bian Que's tomb and temple]. *Zhonghua Yi Shi Za Zhi*. 1995;25:97-101.
35. Haney MF, Johansson G, Haggmark S, Biber B. Heart-lung interactions during positive pressure ventilation: left ventricular pressure-

volume momentary response to airway pressure elevation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:702-9.

36. Rooke GA, Schwid HA. Arterial pressure waveform analysis during hypovolemia. *Anesth Analg.* 1996;82:671.

37. Rooke GA, Schwid HA, Shapira YM. The effect of graded hemorrhage and intravascular volume replacement on systolic pressure variation in humans during mechanical and spontaneous ventilation. *Anesth Analg.* 1995;80:925-32.

38. Pizov RM, Cohen MM, Weiss YM, Segal EM, Cotev SM, Perel AM. Positive end-expiratory pressure-induced hemodynamic changes are reflected in the arterial pressure waveform. *Crit Care Med.* 1996;24:1381-7.

39. Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, Young LR, Wahl TA, Diers TL, Phillips-Bute BG, Newman MF, Mythen MG. The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. *Anesth Analg.* 1999;89:514-9.

40. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial. *Crit Care.* 2005;9:R687-93.

41. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee T-S. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest.* 1988;94:1176-86.

42. Boyd O, Grounds M, Bennett ED. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA*. 1993;270:2699-707.
43. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, Brienzi SL, de Oliveira GG. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 2000;28:3396-404.
44. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2002;30:1686-92.
45. Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg*. 2005;101:601-5.
46. Kita T, Mammoto T, Kishi Y. Fluid management and postoperative respiratory disturbances in patients with transthoracic esophagectomy for carcinoma. *J Clin Anesth*. 2002;14:252-6.
47. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121:2000-8.
48. Michard F. Underutilized tools for the assessment of intravascular volume status. *Chest*. 2003;124:414-5.
49. Pinsky MR. Recent advances in the clinical application of heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:26-31.
50. Tavernier BM, Makhotine OM, Lebuffe GM, Dupont JM, Scherpereel PM. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*. 1998;89:1313-21.

51. Perel A, Pizov R, Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*. 1987;67:498-502.
52. Fujita Y, Sari A, Yamamoto T. On-line monitoring of systolic pressure variation. *Anesth Analg*. 2003;96:1529-30.
53. Carlos RV, Bittar CS, Lopes MR, Auler JO Jr. Variação da pressão sistólica como método diagnóstico da hipovolemia durante anestesia para cirurgia cardíaca. *Rev Bras Anesthesiol*. 2005;55:3-18.
54. Auler Jr JO, Galas FR, Hajjar LA, Santos LM, Carvalho T, Michard F. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2008;106:1201-6.
55. Lopes MR, Auler Jr JO, Holzhacker A, Ireno IC, Vilani FN, Brambila AP, Oliveira MA. Development and validation of an online monitor to calculate arterial pressure variation. *Intensive Care Med*. 2005;31:S206.
56. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*. 2007;11(5):R100.
57. Lopes MR, Auler JO Jr, Michard F. Volume management in critically ill patients: new insights. *Clinics*. 2006;61:345-50.
58. Michard F, Lopes MR, Auler JO Jr. Pulse pressure variation: beyond the fluid management of patients with shock. *Crit Care*. 2007;11(3):1



