ALINE REJANE MÜLLER GERENT

Terapia hemodinâmica guiada pelo índice cardíaco comparada a estratégia padrão no pós-operatório de cirurgia oncológica de alto risco: estudo clínico randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ludhmila Abrahão
Hajjar

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gerent, Aline Rejane Müller

Terapia hemodinâmica guiada pelo índice cardíaco comparada a estratégia padrão no pós-operatório de cirurgia oncológica de alto risco: estudo clínico randomizado / Aline Rejane Müller Gerent -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.

Orientador: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Hemodinâmica 2.Terapia guiada por metas 3.Ressuscitação
4.Complicações pós-operatórias 5.Cirurgia 6.Débito cardíaco

USP/FM/DBD-239/17

Aos meus pais, por sempre me incentivarem e me ensinar que o estudo e o conhecimento são as mais puras fontes de sabedoria.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde, esperança e força em todos os momentos.

Aos pacientes incluídos no estudo, que mesmo em momentos muito difíceis de suas vidas, se doaram em prol da ciência.

A Professora Doutora Ludhmila Abrahão Hajjar, por me orientar durante esse trajeto, e por ter me dado uma oportunidade que me fez a crescer como pessoa e profissional.

A Professora Doutora Filomena Regina Gomes Galas, pelos ensinamentos no meu tempo de Unidade de Terapia Intensiva no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Ao Doutor Juliano Pinheiro de Almeida, por toda ajuda e apoio essenciais durante essa jornada.

Aos profissionais de enfermagem e aos colegas médicos da Unidade de Terapia Intensiva no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, pelo profissionalismo e pela ajuda com a coleta de dados e manejo dos pacientes.

As minhas melhores amigas, que sempre me escutam, me entendem, me ajudam em momentos difíceis, se divertem comigo nas alegrias e acima de tudo e me fazem ser uma pessoa melhor.

A Júlia Fukushima, pela análise estatística de qualidade desenvolvida nesse projeto.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	4
2.1	Desfecho Primário	5
2.2	Desfechos Secundários	5
3	REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1	Trauma Cirúrgico e Suas Consequências	8
3.2	Reposição Volêmica	11
3.2.1	Fluido responsividade e a curva de Frank-Starling	11
3.2.2	Papel da reposição volêmica	12
3.2.3	Tipos e doses de fluidos	12
3.3	Monitorização Hemodinâmica	14
3.4	Monitorização do Débito Cardíaco	16
3.5	Terapia Guiada por Metas	22
4	MÉTODOS	26
4.1	Desenho do Estudo	27
4.2	Crítérios de Inclusão	29
4.3	Crítérios de Exclusão	29
4.4	Protocolo de Tratamento	30
4.4.1	Grupo terapia guiada por metas	30
4.4.2	Grupo terapia padrão	31
4.5	Admissão na Unidade de Terapia Intensiva	32
4.6	Avaliação dos Dados Clínicos e Demográficos e Coleta de Dados	33
4.7	Definição das Complicações Clínicas	34
4.8	Revisão Sistemática e Metanálise	39
4.8.1	Estratégia de busca e critérios de seleção	40
4.8.2	Extração dos Dados e Análise de Qualidade	41
4.9	Análise Estatística	41
5	RESULTADOS	43
5.1	Pacientes	44
5.2	Intervenção	50
5.3	Desfechos	56
5.4	Revisão Sistemática e Metanálise	60

6	DISCUSSÃO	70
7	CONCLUSÕES	78
8	ANEXOS	80
9	REFERÊNCIAS.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	- Átrio Direito
AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
ARDSNET	- <i>Acute Respiratory Syndrome Distress Network</i>
AVC	- Acidente vascular cerebral
CaO ₂	- Conteúdo arterial de oxigênio
CAP	- Cateter de artéria pulmonar
CC	- Centro cirúrgico
CEP	- Comitê de ética e pesquisa
CK-MB	- Fração MB da creatinofosfoquinase
Cl	- Cloro
CO ₂	- Dióxido de carbono
CPK	- Creatinofosfoquinase
CVC	- Cateter venoso central
DC	- Débito cardíaco
DO ₂ crit	- Oferta crítica de oxigênio
DO ₂	- Oferta de oxigênio
DP	- Desvio padrão
EB	- Excesso de bases
ECOG	- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EVLW	- <i>Extra-vascular lung water</i>
FC	- Frequência cardíaca
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMUSP	- Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo
GasO A	- Gasometria de sangue arterial
GasO V	- Gasometria de sangue venoso
GDT	- <i>Goal direct therapy</i>
GEDV	- <i>Global end Diastolic Volume</i>
Hb	- Hemoglobina
HC	- Hospital das Clínicas
HEA	- Hidroxietilamido
Ht	- Hematócrito
IC	- Índice cardíaco
IC95%	- Intervalo de confiança de 95%
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

IMC	- Índice de massa corpórea
INR	- <i>International Normalized Ratio</i>
IQQ	- Intervalo interquartilico
IRA	- Insuficiência renal aguda
LiDCO	- <i>Lithium-dilution Cardiac Output</i>
LPP	- Levantamento passivo de pernas
Na	- Sódio
NICO	- <i>Non Invasive cardiac output</i>
O ₂	- Oxigênio
O ₂ ER	- Taxa de extração de oxigênio
PA	- Pressão arterial
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAI	- Pressão arterial invasiva
PAM	- Pressão arterial média
PAP	- Pressão de artéria pulmonar
PAPO	- Pressão de artéria pulmonar ocluída
PAS	- Pressão arterial sistólica
PCR	- Proteína C reativa
PEEP	- <i>Positive end-expiratory pressure</i>
PiCCO	- <i>Pulse index Continuous Cardiac Output</i>
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis</i>
PVC	- Pressão venosa central
PvCO ₂	- Pressão parcial venosa de dióxido de carbono
PvO ₂	- Pressão parcial venosa de oxigênio
RL	- Ringer lactato
RR	- Risco relativo
RVS	- Resistência vascular sistêmica
SaO ₂	- Saturação arterial de oxigênio
ScVO ₂	- Saturação venosa central de oxigênio
SDRA	- Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA	- <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPSS	- <i>The Statistical Package for Social Sciences</i>
SVO ₂	- Saturação venosa mista de oxigênio
TCLE	- Termo de consentimento livre esclarecido
TGM	- Terapia hemodinâmica guiada por metas
TP	- Terapia padrão
TSR	- Terapia de substituição renal
TTPA	- Tempo de tromboplastina parcial ativada
UTI	- Unidade de terapia intensiva

VD	- Ventrículo direito
VE	- Ventrículo esquerdo
VM	- Ventilação mecânica
VO ₂	- Consumo de oxigênio
VS	- Volume sistólico
VTI	- Integral velocidade-tempo
VVS	- Variação de volume sistólico
ΔPCO ₂	- Variação da pressão parcial de dióxido de carbono
ΔPP	- Variação da pressão de pulso

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curva demonstrando a relação DO_2/VO_2 e parâmetros de perfusão tecidual	9
Figura 2 - Conceito de avaliação da fluído responsividade por meio da análise da curva de Frank-Starling	11
Figura 3 - Desenho do estudo com os tempos da intervenção no grupo terapia guiada por metas	28
Figura 4 - Protocolo de tratamento grupo terapia guiada por metas (TGM)	31
Figura 5 - Protocolo de tratamento do grupo terapia padrão (TP)	32
Figura 6 - Fluxograma do estudo	44
Figura 7 - Fluxograma de seleção dos estudos para metanálise	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e características basais dos pacientes do estudo.....	47
Tabela 2 - Características intraoperatórias do estudo	49
Tabela 3 - Intervenção do estudo	51
Tabela 4 - Médias e desvio padrão das variáveis hemodinâmicas e de perfusão tecidual durante a intervenção do estudo	52
Tabela 5 - Desfecho Primário do estudo.....	58
Tabela 6 - Desfechos secundários do estudo	59

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Percentagem de pacientes admitidos na UTI com índice cardíaco acima e abaixo de 2,5 L/min/m ² (ponto de corte da intervenção)	50
Gráfico 2 -	Índice cardíaco (IC) (L/min/m ²) durante o período de intervenção no grupo Terapia guiada por metas (TGM)	51
Gráfico 3 -	Variação da pressão arterial média ao longo da intervenção	53
Gráfico 4 -	Variação da SvcO ₂ durante a intervenção.....	53
Gráfico 5 -	Variação da frequência cardíaca durante o período de intervenção	54
Gráfico 6 -	Variação do lactato durante o período de intervenção	54
Gráfico 7 -	Variação do ΔPCO ₂ ao longo da intervenção.....	55
Gráfico 8 -	Variação do Excesso de base durante intervenção.....	55
Gráfico 9 -	Variação da Fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB) (ng/mL) ao longo da intervenção.....	56
Gráfico 10 -	Evolução do Escore de SOFA nos grupos	60
Gráfico 11 -	Gráfico de risco de viés: revisão da percepção dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens entre todos os estudos incluídos.....	61
Gráfico 12 -	Risco relativo para efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a mortalidade.....	65
Gráfico 13 -	Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre incidência de complicações	65
Gráfico 14 -	Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações neurológicas	65
Gráfico 15 -	Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de infecção de ferida operatória profunda.....	66
Gráfico 16 -	Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações pulmonares.....	67
Gráfico 17 -	Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações cardiovasculares	67

Gráfico 18 -	Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações renais.....	67
Gráfico 19 -	Risco relativo para a o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência das complicações gastrointestinais	68
Gráfico 20 -	Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações infecciosas.....	68
Gráfico 21 -	Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica por metas sobre a incidência de complicações hematológicas	68
Gráfico 22 -	Diferença entre médias para o efeito sobre a terapia hemodinâmica guiada por metas sobre o tempo de internação em UTI	69
Gráfico 23 -	Diferença entre médias para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre o tempo de internação hospitalar.....	69

RESUMO

Gerent A. *Terapia hemodinâmica guiada pelo índice cardíaco comparada a estratégia padrão no pós-operatório de cirurgia oncológica de alto risco: estudo clínico randomizado* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2017.

Objetivo: O objetivo do estudo foi avaliar se o uso da terapia hemodinâmica pós-operatória guiada pelo índice cardíaco por método minimamente invasivo reduz o desfecho combinado de mortalidade em 30 dias e de complicações graves durante a internação hospitalar em pacientes com câncer submetidos à cirurgia de alto risco. **Desenho:** Estudo fase III, de superioridade, unicêntrico, randomizado e controlado realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil. **População:** Pacientes adultos submetidos a cirurgia de alto risco para tratamento de câncer e que necessitaram de cuidados pós-operatórios em unidade de terapia intensiva. **Intervenção:** Um protocolo de terapia hemodinâmica pós-operatória guiada por metas (incluindo reposição volêmica, fármacos vasoativos e transfusão de hemácias para manter índice cardíaco maior ou igual a 2,5 L/min/m²) foi comparado a uma terapia padrão nas primeiras 8 horas de admissão dos pacientes na Unidade de Terapia Intensiva. **Desfecho primário:** Desfecho composto por mortalidade em 30 dias e complicações graves durante a internação hospitalar (infarto agudo do miocárdio, síndrome do baixo débito cardíaco, isquemia mesentérica, isquemia vascular periférica, embolia pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, acidente vascular cerebral, insuficiência renal aguda, infecção de ferida operatória profunda e reoperação). **Resultados:** Foram incluídos 128 pacientes, 64 no grupo terapia guiada por metas (TGM) e 64 no grupo terapia padrão (TP). Durante as 8 horas de intervenção, não houve diferença entre os grupos TGM e TP

na quantidade de fluidos administrada ($1295,1 \text{ mL} \pm 613,2 \text{ mL}$ vs $1129 \text{ mL} \pm 557,5 \text{ mL}$, $P=0,189$), no número de pacientes que receberam norepinefrina (65,5% vs 51,6%, $P= 0,211$) e no número de pacientes expostos a transfusão de hemácias (3,1% vs 0, $P=0,496$). Um número maior de pacientes do grupo TGM recebeu dobutamina durante a intervenção quando comparado aos pacientes do grupo TP (54,7% vs 15,65%, $P<0,001$). Não houve diferença entre os grupos em relação ao desfecho primário (53,1% no grupo TGM vs 43,8% no grupo TP, $P= 0,289$). **Conclusão:** A terapia hemodinâmica guiada pelo índice cardíaco aplicada nas primeiras 8h de pós-operatório não reduziu a mortalidade em 30 dias e as complicações graves durante a internação hospitalar quando comparada a estratégia padrão em pacientes com câncer submetidos a cirurgia de alto risco. A terapia hemodinâmica resultou em maior exposição dos pacientes à dobutamina, sem resultar em redução das complicações. Registro no *Clinical Trials*: NCT01946269.

Descritores: hemodinâmica; terapia guiada por metas; ressuscitação; complicações pós-operatórias; cirurgia; débito cardíaco

ABSTRACT

Gerent A. *Postoperative hemodynamic therapy compared to usual care in high-risk surgery in cancer patients: a randomized controlled trial* [Thesis]. São Paulo, Brazil: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Objectives: The aim of this study was to determine whether a postoperative hemodynamic therapy guided by the cardiac index based on minimally invasive cardiac output monitoring decreases the incidence of 30-day mortality and postoperative complications in oncologic patients undergoing high-risk non-cardiac surgery. **Design:** Phase III, single center, superiority, randomized and controlled trial performed at the Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil. **Population:** Adult patients undergoing high-risk cancer surgery who required intensive care unit admission. **Intervention:** A hemodynamic goal directed therapy protocol (including fluids, vasoactive agents and red blood cells transfusion to reach a cardiac index equal or higher than 2.5 L/min/m²) was compared to usual care during the first 8 h of postoperative. **Primary outcome:** The primary outcome was a composite endpoint of 30-day mortality and severe complications during hospital stay (acute myocardial infarction, low cardiac output syndrome, mesenteric ischemia, peripheral vascular ischemia, pulmonary embolism, acute respiratory distress syndrome, stroke, acute kidney injury, deep wound infection and reoperation). **Results:** 128 patients were included in the study; 64 were allocated to the goal directed therapy group (GDT) and 64 to the usual care group (UC). During the 8-hour intervention, there were no differences between GDT and UC groups in the amount of administered fluid (1295.1 mL $\pm$ 613.2 mL) vs (1129 mL $\pm$ 557.5 mL), $P=0.189$), in the number of patients who received norepinephrine (65.5% vs. 51.6%, $P= 0.211$) and in the number

of patients exposed to red blood cells transfusion (3.1% vs. 0, $P=0.496$). However, more patients in GDT group needed dobutamine during intervention when compared to patients from the UC group (54.7% vs. 15.65%, $P < 0.001$). The primary outcome was reached by a similar proportion of patients in both groups (53.1% in GDT group vs. 43.8% in UC group, $P=0.289$). **Conclusion:** Postoperative hemodynamic therapy guided by cardiac index monitoring in the first 8-hour of postoperative does not reduce 30-day mortality and severe complications during hospital stay when compared to the usual care in cancer patients undergoing high-risk surgery. Also, hemodynamic therapy resulted in a higher needing of dobutamine without improving outcomes. Clinical Trials Register: NCT01946269.

Descriptors: hemodynamics; goal-guided therapy; resuscitation; postoperative complications; surgery; cardiac output

1 INTRODUÇÃO

O trauma cirúrgico frequentemente causa um desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio (O_2), podendo gerar hipóxia tecidual, e por consequência resultar em disfunção orgânica e morte¹. O uso de estratégias diagnósticas e terapêuticas precoces e eficientes para detectar e tratar possíveis gatilhos de falência orgânica, tal como a hipóxia tecidual, é de extrema importância para evitar complicações no pós-operatório dos pacientes de alto risco cirúrgico².

Pacientes de alto risco cirúrgico são caracterizados por apresentarem maior incidência de complicações, e alguns fatores determinam esse risco, tais como: cirurgias de longa duração, cirurgias com antecipadas grandes perdas volêmicas e de sangue, procedimentos de emergência ou fatores como idade avançada e comorbidades como câncer, doença crônica cardiovascular, doença respiratória ou neurológica crônica³.

A terapia hemodinâmica guiada por metas (TGM) perioperatória ou conhecida internacionalmente como *Goal Directed Therapy* (GDT) é o conjunto de medidas adotadas visando adequação hemodinâmica prevenindo a hipóxia tecidual por meio de protocolos de adequação de oferta de oxigênio (DO_2) com metas de ressuscitação volêmica, suporte vasopressórico e inotrópico e terapia transfusional⁴⁻⁷.

Nos últimos anos, o conceito da terapia guiada por metas disseminou-se em todo o mundo, e a maioria dos estudos independente das metas pré-

determinadas demonstra benefício em redução de complicações incluindo mortalidade^{2,8-11}. Grande parte dos estudos de TGM inicia seu protocolo de otimização hemodinâmica no centro cirúrgico e estende-se às primeiras horas do pós-operatório (seis a 12 horas), utilizando metas distintas de otimização. Dentre as metas, citam-se a saturação venosa central de oxigênio (ScVO₂), o lactato, o DO₂, o índice cardíaco (IC) e outras variáveis com a utilização de monitores como o cateter de artéria pulmonar, os monitores de débito cardíaco minimamente invasivos e a ecocardiografia¹²⁻¹⁶.

Os avanços no diagnóstico e tratamento do câncer resultaram em aumento considerável da sobrevida desses pacientes e por consequência na maior exposição de casos mais complexos a procedimentos cirúrgicos¹⁷.

O procedimento cirúrgico constitui a principal modalidade terapêutica dos pacientes com câncer. As ressecções abdominais, pélvicas e gênitourinárias extensas são procedimentos de alto risco, associados a elevadas taxas de complicações nessa população, como complicações inflamatórias, cardiovasculares, renais, infecciosas e cirúrgicas³.

Até o momento, não é conhecido o impacto da terapia guiada por metas em pacientes com câncer submetidos a cirurgia de alto risco.

2 OBJETIVOS

O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia de uma terapia hemodinâmica pós-operatória guiada pelo índice cardíaco na redução de complicações em pacientes com câncer submetidos a cirurgias de alto risco.

2.1 Desfecho Primário

Desfecho combinado de mortalidade em 30 dias e complicações graves durante a internação hospitalar (infarto agudo do miocárdio, síndrome do baixo débito cardíaco, isquemia mesentérica, isquemia vascular periférica, embolia pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), insuficiência renal aguda (IRA), acidente vascular cerebral (AVC), infecção de ferida operatória profunda e reoperação).

2.2 Desfechos Secundários

Os desfechos secundários foram a avaliação comparativa de múltiplas variáveis em ambos os grupos:

- a. Incidência em sete dias de disfunção orgânica por meio da avaliação diária do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).
- b. Readmissão na UTI.

- c. Tempo de internação na UTI.
- d. Tempo de internação hospitalar.
- e. Insuficiência renal com necessidade de terapia de substituição renal (TSR).
- f. Choque séptico.
- g. Mortalidade em 90 dias.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Trauma Cirúrgico e Suas Consequências

A mensuração do débito cardíaco no cenário anestésico-cirúrgico ocorreu no início da década de 1960. Naquela ocasião, percebeu-se que imediatamente após a indução anestésica, ocorreria uma redução significativa do débito cardíaco¹⁸.

Em 1973, Shoemaker *et al.*¹⁹ observaram redução de débito cardíaco (DC) e consumo de oxigênio (VO_2) na presença de choque no período pós-operatório.

Nos anos posteriores, ficou demonstrada relação direta entre hipóxia tecidual, choque e complicações pós-operatórias²⁰. O manejo volêmico para prevenir ou tratar hipovolemia e o uso racional de fármacos vasoativos e da transfusão de hemácias são essenciais para manter a oferta de O_2 adequada aos órgãos e tecidos²¹.

A DO_2 é definida pelo produto do DC e conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2). A taxa de extração de oxigênio (O_2ER) depende da relação entre o VO_2 e o DO_2 e chega até 40% dependendo do tecido e da circunstância hemodinâmica²².

O conceito oferta crítica de oxigênio fluxo-independente ou fluxo-dependente é um dos pontos principais para o entendimento do choque em nível tecidual. Há oferta de oxigênio fluxo-independente possibilitando o

funcionamento dos tecidos na maior parte do tempo. Em situações nas quais a DO_2 é normal ou acima do normal, o VO_2 permanece constante. Sob condições normais, a O_2ER , definida como relação VO_2/DO_2 varia entre 20 a 30%, uma vez que o DO_2 (800 a 1.200 mL/min) excede o VO_2 (200 mL/min a 300 mL/min) em três a cinco vezes.

Entretanto, quando o débito cardíaco ou o nível de hemoglobina (Hb) caem abaixo do limiar crítico, a oferta crítica de oxigênio (DO_2 crit) torna-se o fluxo-dependente, ou seja, o VO_2 sistêmico torna-se limitado. Quando os tecidos são submetidos à oferta de oxigênio fluxo-dependente, ocorre glicólise anaeróbia, produção de lactato, sendo a acidose metabólica o resultado final. O ponto de desvio da oferta de oxigênio fluxo-independente para fluxo-dependente, ou seja, a DO_2 crit é a definição de choque (Figura 1). Diversas tentativas têm sido feitas para identificar quando a oferta de oxigênio se torna crítica. Abaixo desse ponto crítico, o metabolismo é predominantemente anaeróbio^{23,24}.

DO_2 = oferta de oxigênio; VO_2 = consumo de oxigênio; OER = extração de oxigênio; SvO_2 = saturação mista de oxigênio.

Figura 1 - Curva demonstrando a relação DO_2/VO_2 e parâmetros de perfusão tecidual [FONTE: Klein *et al.*²⁵]

O organismo responde ao choque em três distintas fases que ocorrem sequencialmente:

- a. Vasoconstrição: é mediada por catecolaminas com redirecionamento do fluxo sanguíneo para o coração e cérebro. Essa fase é responsável por manter a pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e outros parâmetros fisiológicos em níveis normais.
- b. Compensação parcial: como as necessidades metabólicas dos tecidos não são atendidas, um desequilíbrio entre DO_2 e VO_2 ocorre, em metabolismo anaeróbico e acidose láctica. Nessa fase, observa-se hipotensão, taquicardia e redução da pressão de pulso.
- c. Descompensação: com falha no mecanismo de autorregulação dos vasos, o fluxo sanguíneo se torna pressão dependente e a hipóxia celular leva a acidose metabólica significativa²⁴⁻²⁶.

A ressuscitação no choque envolve a restauração da fisiologia a nível celular. Apesar de muitas vezes o tratamento atingir valores normais de parâmetros fisiológicos, hipóxia tecidual, acidose láctica e metabolismo anaeróbico ainda podem estar presentes. Desta forma, os parâmetros fisiológicos que tipicamente são utilizados para monitorar a hemodinâmica e a oxigenação (FC, PA, débito urinário e gases sanguíneos) podem estar normais no contexto de hipóxia tecidual, e desta forma são de pouca utilidade no manejo do desequilíbrio entre DO_2 e VO_2 ²⁴.

3.2 Reposição Volêmica

3.2.1 Fluido responsividade e a curva de Frank-Starling

A ressuscitação do paciente crítico requer uma avaliação adequada do estado do volume intravascular (pré-carga) e a probabilidade de o paciente responder a uma prova de volume (fluido responsividade). Se a reposição volêmica resultar em ganho de volume sistólico, provavelmente o paciente deve apresentar elevação e por consequência, a oferta de oxigênio deve aumentar para o tecido^{27,28}.

De acordo com o princípio de Frank-Starling, com o aumento da pré-carga, há o aumento do volume sistólico do ventrículo, até atingir um valor ótimo da pré-carga onde o volume sistólico permanece constante²⁹. Uma vez que o ventrículo atingiu a parte reta da curva, a prova volêmica tem pouco efeito no volume sistólico (Figura 2). Em condições fisiológicas normais, ambos ventrículos operam na parte de ascensão da curva. Esse mecanismo promove uma reserva funcional ao coração em situações de estresse²⁷.

VS = volume sistólico, Condição A = reposição volêmica resulta em ganho do volume sistólico sem alteração na pré-carga, sugerindo fluido-responsividade. Condição B = reposição volêmica não aumenta o volume sistólico e resulta em aumento da pré-carga, sugerindo resposta ineficaz, ou não fluido-responsividade.

Figura 2 - Conceito de avaliação da fluido responsividade por meio da análise da curva de Frank-Starling [FONTE: Ramsingh *et al.*³⁰]

3.2.2 Papel da reposição volêmica

A reposição volêmica é um dos fundamentos de otimização do DO₂. Apesar de existirem evidências sólidas que otimizar o DO₂ melhora o desfecho mesmo as custas de receber mais fluidos no perioperatório guiado por metas hemodinâmicas, também existem evidências que o excesso de fluidos é prejudicial nos pacientes com síndrome do desconforto respiratório (SDRA) e também piora a taxa de complicações pós-operatórias, renais e cardiovasculares nas cirurgias de alto risco²⁸.

3.2.3 Tipos e doses de fluidos

Na última década, grandes estudos multicêntricos randomizados e controlados estudaram a hipótese cristaloides versus coloides e falharam em mostrar benefício de uma terapia sobre a outra³¹⁻³³.

Dentre os cristaloides, a solução salina é a mais usada no mundo. A solução a 0,9% contém concentração igual de sódio (Na) e cloro (Cl), deixando-a isotônica quando comparada ao fluido extracelular. A administração em larga escala induz a acidose hiperclorêmica, o que pode levar a insuficiência renal e disfunção do sistema imunológico^{32,34}.

A albumina (4% a 5%) é considerada a solução coloide de referência. É produzida através do fracionamento do sangue. É uma solução cara, e de disponibilidade limitada em alguns países. Por muito tempo a eficácia e segurança da albumina foi questionada, porém estudos randomizados não demonstraram a superioridade da albumina em relação aos cristaloides^{31,35}.

A disponibilidade limitada da albumina levou ao desenvolvimento e aumento do uso dos coloides semissintéticos. Globalmente, os hidroxietilamidos (HEA) são os coloides semissintéticos mais usados. Outros tipos incluem as gelatinas e dextrans. O uso desses coloides está associado à coagulopatia e insuficiência renal³².

O racional do uso do coloide na reposição volêmica é melhorar a hemodinâmica e a microcirculação, reduzindo a quantidade de fluidos usada para atingir as metas hemodinâmicas propostas. Entretanto, os resultados dos estudos recentes não demonstraram superioridade dos HEA sobre os cristaloides em melhora de desfechos nos pacientes críticos^{32,36}.

O manejo volêmico no paciente grave conceitualmente pode ser dividido em três fases, de acordo com o estado clínico do paciente correspondendo a metas para a administração de fluidos. O modelo foi proposto inicialmente para balanço hídrico em pacientes com insuficiência renal aguda mas pode ser estendido a pacientes críticos.

- a. Ressuscitação aguda: o objetivo é restaurar o volume intravascular efetivo, perfusão orgânica e oxigenação tecidual. Acúmulo de fluidos e balanço hídrico positivo são esperados.
- b. Manutenção: o objetivo é manter a homeostase intravascular. O foco é evitar excesso de acúmulo de líquidos e prevenir sobrecarga volêmica.
- c. “De-ressuscitação”: consiste na remoção ativa de fluidos buscando a estabilização fisiológica.

Disfunção orgânica secundária pode resultar na falha de remover hemodinamicamente o volume desnecessário³⁷⁻³⁹.

3.3 Monitorização Hemodinâmica

Não há um método isoladamente eficiente para a avaliação da volemia. Combinar e integrar parâmetros de vários sistemas diferentes de monitorização hemodinâmica com a avaliação clínica resultam em maior acurácia no diagnóstico e manejo do estado volêmico.

São parâmetros utilizados na monitorização hemodinâmica:

- **Pressão arterial invasiva (PAI):** A mensuração invasiva e contínua da pressão arterial ajuda a identificar as rápidas flutuações na pressão que podem ocorrer nos pacientes críticos. Os artefatos (sobre e subamortecimento da curva) devem ser identificados e eliminados para que o método seja eficiente na medida da pressão e na mensuração do débito cardíaco. Além disso, permite a coleta de gasometria arterial²¹.
- **Levantamento passivo das pernas:** O levantamento passivo das pernas (LPP) foi proposto com objetivo de prever a responsividade a fluidos nos pacientes em respiração espontânea, já que os sinais hemodinâmicos são interferidos pela respiração. Levantar as pernas de forma passiva induz a uma transferência gravitacional de sangue dos membros inferiores para o compartimento intratorácico. Aumento da pressão de oclusão da artéria pulmonar e no tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) foram descritos durante o LPP, embasando a evidência que o volume de sangue transferido para o compartimento intratorácico é suficiente para aumentar a pré-carga e desta forma avaliar em que

fase da curva de Frank-Starling o paciente se encontra, ou seja, se ele responde a volume⁴⁰. A melhor maneira de executar o LPP é transferir o paciente de uma posição de cabeceira elevada a 45 graus, para zero grau e ao mesmo tempo elevar seus membros inferiores a 45 graus. Começar a manobra de uma posição completamente horizontal pode induzir a deslocamento insuficiente de sangue para a parede intratorácica subestimando o resultado. Hipertensão intra-abdominal prejudica o retorno venoso e incapacita o exame. O efeito hemodinâmico máximo do teste é atingido no primeiro minuto após o levantamento dos membros, sendo importante avaliar o débito cardíaco ou a variação de volume sistólico (VVS) com dispositivos em tempo real⁴¹.

- **Variação de pressão de pulso (ΔPP):** Muitos estudos demonstraram que a ΔPP por meio da análise da curva de pressão arterial é altamente preditiva de responsividade a fluidos. A ΔPP é a diferença entre a pressão sistólica e a diastólica. Uma variação maior que 13% é consistente com responsividade a volume. Arritmia e ventilação espontânea são dois componentes que levam a má-interpretação das variações respiratórias na pressão de pulso e no volume sistólico, desta forma o paciente deve estar em ventilação mecânica para resultados fidedignos. A insuflação mecânica reduz a pré-carga e aumenta a pós-carga do ventrículo direito (VD). A redução da pré-carga do VD ocorre pela redução no gradiente de pressão do retorno venoso relacionado a inspiração e

aumento da pressão pleural. O aumento na pós-carga do VD está relacionado ao aumento inspiratório na pressão transpulmonar. Ambas alterações levam a redução do volume sistólico (VS) do VD, que é mínimo ao final da inspiração. A redução do enchimento do VD na inspiração afeta o enchimento do VE após alguns ciclos cardíacos, devido ao longo tempo que o sangue leva para percorrer o pulmão. As variações cíclicas são maiores quando o coração está na parte ascendente da curva de Frank-Starling. A magnitude das alterações respiratórias no volume sistólico do VD é um indicador de dependência de pré-carga biventricular^{42,43}.

3.4 Monitorização do Débito Cardíaco

Serão descritos abaixo os principais dispositivos disponíveis para a monitorização do DC:

Ecocardiograma: O ecocardiograma é método disponível a beira do leito para avaliação repetida do DC. No cenário da terapia intensiva, o ecocardiograma é importante para melhor caracterizar as alterações hemodinâmicas, selecionar a melhor opção terapêutica (fluidos, inotrópicos, transfusão, diuréticos ou ultrafiltração) e para avaliar as alterações hemodinâmicas frente a uma terapia instituída. O exame fornece uma estimativa do VS, DC, fração de ejeção do VE (FEVE) e avaliação do VD. A FEVE não é marcador preciso da contratilidade do VE, porém reflete na forma como o coração se adapta as atuais condições de enchimento com sua contratilidade intrínseca. O eco fornece também parâmetros dinâmicos

de responsividade de pré-carga através da análise do diâmetro da veia cava superior ou inferior, ou da responsividade após o levantamento passivo das pernas^{24,44}.

Cateter de artéria pulmonar (CAP): O cateter de artéria pulmonar fornece informações hemodinâmicas importantes, tais como pressão do átrio direito (AD), pressão de artéria pulmonar (PAP), pressão de artéria pulmonar ocluída (PAPO), DC e também variáveis de oxigenação tecidual, como, SvO₂, VO₂, DO₂, e O₂ER, variáveis muito úteis no paciente com choque. A pressão de AD e PAP são úteis no manejo de choque associado a disfunção de VD ou nos casos de SDRA. A PAP reflete a pressão diastólica final de VD. O DC pode ser mensurado de forma intermitente de acordo com o princípio de termodiluição após injeção de fluidos *in bolus*. O cateter pode ainda fornecer aferição intermitente ou continua da saturação venosa central e aferições intermitentes da pressão parcial venosa de dióxido de carbono (PvCO₂), variáveis muito úteis na adequação do DC para VO₂ e para *clearance* de CO₂ produzido pelo metabolismo celular^{24,44}.

As limitações deste método são o fato de ser invasivo e de não mensurar o DC batimento a batimento, muitas vezes não registrando as alterações hemodinâmicas agudas dos pacientes. De qualquer forma o cateter de artéria pulmonar pode ser útil no manejo de choque, especialmente com falência de VD e hipertensão pulmonar.

Análise do contorno de pulso: A análise do débito cardíaco por contorno de pulso envolve a determinação do VS através da análise da curva de pressão de pulso usando um dado obtido por uma linha arterial. Quando a

complacência arterial e a resistência vascular sistêmica (RVS) são conhecidas, o débito cardíaco pode ser calculado pois a pressão de pulso é diretamente proporcional do volume sistólico e inversamente relacionada a complacência vascular^{45,46}. Além do DC, a curva de pressão de pulso também fornece informação nas alterações sofridas pelo volume sistólico quando em ventilação com pressão positiva. Durante a inspiração, quando em ventilação com pressão positiva, a pressão intratorácica aumenta e leva ao aumento da pressão do átrio direito. Em pacientes hipovolêmicos, o enchimento do ventrículo direito está diminuído, a após alguns ciclos respiratórios, resulta numa variação no enchimento do ventrículo esquerdo enquanto o sangue é bombeado para o pulmão e retorna ao lado esquerdo do coração. Em pacientes hipovolêmicos isso leva a uma variação do volume sistólico, definido como VVS^{44,47}. Monitorar o VVS se provou útil e eficaz para prever resposta a fluidos em pacientes sob ventilação mecânica. Existem dois tipos de dispositivos capazes de monitorar o débito cardíaco através da análise de contorno de pulso, os dispositivos calibráveis e os não calibráveis.

- ***Pulse index Contour Cardiac Output (PiCCO)***: É um dispositivo calibrável, consiste em um cateter com termistor em sua ponta, inserido na artéria femoral, e mais recentemente disponível para artérias braquial e radial. O débito cardíaco é medido através de termodiluição transpulmonar ou por contorno de pulso. Além de analisar valores de pré-carga, volume diastólico final global e volume sanguíneo intratorácico, ele analisa a água extravascular pulmonar e a permeabilidade pulmonar⁴⁵.

- ***Lithium-dilution Cardiac Output (LiDCO)***: Também é um dispositivo calibrável, e o mesmo utiliza a força de pulso para análise do cálculo do volume sistólico, sendo caracterizado como um dispositivo batimento a batimento. O algoritmo é baseado no princípio de conservação de massa⁴⁵.
- ***EV 1000™/Volume view™***: É um dispositivo de análise de pressão de pulso, calibrado pela termodiluição transpulmonar. Além do débito cardíaco, fornece parâmetros hemodinâmicos volumétricos, tais como volume diastólico final global (GEDV) e água pulmonar extravascular (EVLW). Consiste em um cateter arterial específico com um termistor em sua ponta (*Volume view™, Edwards LifeSciences, Irvine, CA*) conectado a uma plataforma de monitoramento (*EV 1000™, Edwards LifeSciences, Irvine, CA*) que através de um algoritmo matemático analisa a curva de termodiluição⁴⁸. Kiefer *et al.*⁴⁹ fizeram um estudo de validação deste sistema, comparando com o sistema PiCCO™ e demonstraram que os valores de DC, GEDV e EVLW são confiáveis em diferentes situações clínicas, inclusive no baixo débito cardíaco.
- ***Sistema Vigileo-Flotrac™***: O sistema *Vigileo-Flotrac™ (Edwards LifeSciences, Irvine, CA)* foi introduzido pela primeira vez em 2005. É um dispositivo não calibrável de análise de contorno de pulso. Consiste num transdutor conectado a um cateter arterial padrão (radial ou femoral) por sua vez ligado ao monitor *Vigileo*⁵⁰. É uma plataforma de monitorização minimamente invasiva que mede o débito cardíaco da pressão arterial, o índice cardíaco, a oximetria

(SvO_2 e $SvcO_2$), o volume sistólico, a variação do volume sistólico e a resistência vascular sistêmica contínua (apenas em interface por cabo específico com o monitor a beira-leito)⁵¹.

O débito cardíaco é calculado multiplicando a frequência cardíaca pelo volume sistólico. O sensor *Flotrac* usa o mesmo componente, porém substituindo a FC pela frequência de pulso e multiplicando por um volume sistólico calculado. O volume sistólico é calculado pelo sistema *Vigileo-Flotrac* através da pressão arterial do próprio paciente. O algoritmo sensor *Flotrac* analisa o formato da onda de pressão 100 vezes por segundo durante 20 segundos obtendo os dados para a análise. Esses dados são usados juntamente com dados demográficos do paciente para o cálculo do desvio padrão da pressão arterial. Este desvio padrão é proporcional a pressão de pulso⁴⁵. O desvio padrão da pressão arterial é então multiplicado por um fator de conversão $K_{hi(x)}$, uma equação de multivariáveis que incorpora os efeitos do tônus vascular (resistência e complacência) e também converte o desvio padrão da pressão arterial de mmHg para mL/batimento⁵⁰. O fator de conversão autocorrigue segundo as alterações do tônus vascular por meio da análise do formato de onda, essa característica elimina a necessidade de calibração manual e consequentemente a necessidade de linha venosa central ou periférica exigida pelos dispositivos de termo-diluição^{45,50}. Como é dependente da pressão arterial, para o excelente funcionamento desse sistema faz-se necessário atenção as boas práticas de monitorização da pressão arterial invasiva, tais como: preenchimento

pela gravidade, bolsa pressórica mantida em 300 mmHg, sensor nivelado ao eixo flebostático e constantes avaliações do amortecimento da curva, com teste de onda quadrada⁵².

Dentre suas limitações, está o fato de que o mesmo não foi validado em associação a dispositivos de assistência ventricular ou balão de contrapulsção intra-aórtica, além de em situações extremas de alterações do tônus vascular impossibilitarem o cálculo apropriado do volume sistólico. Na presença de arritmias, o cálculo do volume sistólico não é adequado.

Nos últimos cinco anos esse algoritmo de medidas do débito cardíaco foi modificado, após estudos de validação mostrarem acurácia limitada nos dados fornecidos^{5,45}.

Suehiro *et al.*⁵¹ publicaram, em 2014, um artigo de revisão sobre a confiabilidade do *Vigileo-Flotrac™* em medir o débito cardíaco e prever a responsividade a volume. Ela concluiu que existem limitações importantes na capacidade de mensuração do débito cardíaco e de reconhecimento das alterações do débito cardíaco, influenciado pelo tônus vascular. Já o VVS se mostrou um bom parâmetro para prever a fluido-responsividade em vários cenários clínicos^{5,45,51}.

- **Doppler esofágico:** Estima o débito cardíaco através de um probe flexível com um transdutor em sua ponta que mede a velocidade do fluxo sanguíneo da aorta descendente. Para uma medida acurada é preciso o alinhamento correto do transdutor com o fluxo sanguíneo, no ângulo exato da melhor frequência de insonação. Os

estudos de correlação desse método com termodiluição não são conclusivos, visto que a maioria não apresentou boa correlação da aferição do DC⁵³⁻⁵⁶.

- ***Non Invasive Cardiac Output (NICO)***: É um método minimamente invasivo de monitorização do DC, que utiliza o método de re-respiração parcial, baseado na equação de Fick, que estima o DC através da razão entre produção de dióxido de carbono (CO₂) e conteúdo de CO₂ arterial e venoso. O monitor não invasivo (*Novamatrix Medical Systems, Walling-ford, CT, USA*) estima o débito cardíaco através de um sensor específico (*NICO sensor*) e um capnógrafo, é necessário o paciente estar em ventilação mecânica, e medida de CO₂ do final da expiração estabilizada para o valor de DC fornecido ser confiável. Um estudo que fez a correlação desse método com a termodiluição mostrou que o NICO é mais eficaz quando o débito cardíaco se encontra entre 4 L/min a 7 L/min^{57,58}.

3.5 Terapia Guiada por Metas

Na década de 1980, Shoemaker *et al.*⁵⁹ e Schultz *et al.*⁶⁰ demonstraram redução da mortalidade em pacientes idosos submetidos a cirurgia de correção de fratura de quadril, apenas usando um cateter de artéria pulmonar, sem a adição de nenhuma otimização perioperatória específica.

A partir de então, Shoemaker *et al.*⁵⁹ observaram que a utilização de um cateter de artéria pulmonar e a otimização de parâmetros hemodinâmicos em valores supranormais estavam associados com maior

chance de sobrevida dos pacientes submetidos a cirurgia de alto risco. Um estudo coorte de 300 pacientes cirúrgicos com choque séptico demonstrou que os pacientes sobreviventes apresentavam um índice cardíaco mais elevado associado a uma maior oferta e consumo de O_2 ⁶¹. Surgia então o conceito de supraotimização de variáveis hemodinâmicas associado ao uso de vasopressores e inotrópicos, na intenção de aumentar a oferta de O_2 .

Boyd *et al.*⁶², em 1993, avaliaram pacientes previamente classificados como de alto risco, submetidos a procedimentos cirúrgicos variados e observaram redução de 75% na mortalidade e redução em metade do número de complicações apenas com o uso de inotrópicos na intenção de aumentar o DO_2 durante a cirurgia. Já Wilson *et al.*⁶³ quando analisaram pacientes submetidos a cirurgias eletivas com alto risco de desenvolver complicações, seja pelo risco da cirurgia ou pelas comorbidades associadas, não encontraram diferença na mortalidade ou na incidência de complicações entre o grupo padrão e o grupo intervenção, que também buscava a meta de elevar a oferta de oxigênio com uso de inotrópicos.

Connors *et al.*⁶⁴, em um estudo coorte, observaram em 5735 pacientes clínicos internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), a relação entre o uso de CAP nas primeiras 24 horas de internação e taxa de sobrevida. O uso de CAP foi associado ao aumento de mortalidade e de custos hospitalares. Em 2003, outro estudo randomizado controlado com 1994 pacientes idosos submetidos a cirurgia de alto risco, mostrou que o uso de CAP para obter metas supranormais não foi superior ao cuidado padrão, na redução do tempo de internação hospitalar, mortalidade, complicações

infeciosas, cardiovasculares e pulmonares, exceto pelo aumento da incidência de tromboembolismo pulmonar no grupo que fez o uso do cateter de artéria pulmonar⁶⁵.

Diante das evidências conflitantes, ao invés de seguir buscando valores supranormais, os alvos das terapias mudaram para a otimização das variáveis hemodinâmicas. Ao longo dos anos muitos estudos sobre terapia guiada por metas foram realizados em diversas populações. Duas grandes metanálises realizadas no começo dessa década mostraram benefício da terapia guiada por metas na redução das morbidades de pacientes cirúrgicos^{2,66}.

Na população cirúrgica onde os resultados até então eram promissores, estudos dos últimos três anos mostraram resultados contraditórios. Ao longo dos anos, os estudos foram surgindo e demonstrando resultados distintos. Os estudos diferem quanto ao monitor, quanto as metas empregadas, ao tipo de volume e inotrópico, ao algoritmo de tratamento utilizado e ao tipo de paciente envolvido. Além disso, a maior parte dos estudos inicia um protocolo no centro cirúrgico e estende-se até as primeiras seis a 12 horas de pós-operatório, não ficando evidente qual a melhor estratégia a ser adotada.

O estudo multicêntrico POEMAS, publicado em 2014, avaliou 140 pacientes no perioperatório de cirurgia abdominal de grande porte e não demonstrou benefício da terapia guiada por metas na redução de complicações ou do tempo de internação hospitalar⁶⁷. Uma metanálise que incluiu 14 estudos de pacientes cirúrgicos demonstrou redução na taxa de complicações pós-operatórias e no tempo de internação hospitalar em pacientes de alto risco^{2,68}.

O estudo OPTIMISE foi o maior estudo sobre terapia guiada por metas publicado até a presente data. Foi multicêntrico e randomizado, envolvendo 734 pacientes de alto risco submetidos a cirurgia abdominal de grande porte. A monitorização foi realizada com dispositivo de análise de contorno de pulso LiDCO rapid, durante a cirurgia e nas primeiras seis horas de pós-operatório. O desfecho primário foi negativo, o estudo não encontrou benefício na redução de morbimortalidade desses pacientes. Entretanto, o mesmo grupo realizou uma metanálise onde incluiu os dados encontrados em seu estudo e mais 37 estudos, demonstrando benefício dessa terapia em reduzir complicações⁸.

Outro estudo, publicado em 2015, incluiu 204 pacientes submetido a cirurgias eletivas de alto risco. Além de estudarem o efeito do protocolo hemodinâmico guiado por metas, os investigadores também avaliaram o impacto dessa terapia na função parassimpática. A intervenção teve início no momento da admissão na UTI com duração de 6 horas. A incidência de morbidade foi similar entre os grupos, e observou-se redução no tônus parassimpáticos no grupo intervenção, sugerindo um potencial efeito deletério da terapia guiada por metas⁶⁹.

Recentemente, a terapia guiada por metas vem sendo discutida no choque séptico, havendo análises mais recentes sugerindo ausência de benefício dessa estratégia nesses pacientes^{70,71}.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em sessão de 28 de agosto de 2013, sob o número 335/13 (Anexos A e B).

O estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov* sob o identificador NCT01946269. Foram obtidas as anuências do TCLE de todos os pacientes ou seus familiares mais próximos, quando os pacientes estavam incapacitados de fornecê-la.

Estudo clínico, prospectivo, randomizado, paralelo, de superioridade. Pacientes consecutivos internados na UTI ICESP da FMUSP no pós-operatório de cirurgia oncológica de alto risco eram avaliados para inclusão em protocolo.

Após admissão na UTI, os pacientes eram avaliados para potencial elegibilidade pelos pesquisadores. Os detalhes do estudo eram explicados ao paciente ou a família e, após concordância e assinatura do TCLE, ocorria a inclusão no estudo. Na sequência, o paciente era cadastrado, e se preenchesse os critérios de inclusão, ocorria a randomização 1:1 para dois

grupos: terapia guiada por metas TGM e terapia padrão (TP). Envelopes opacos feitos a partir de uma tabela de números randômicos, foram preparados para determinar o grupo de tratamento. Houve cegamento de pacientes e avaliadores que analisaram os desfechos em relação ao tratamento alocado. O desenho do estudo não permitia o cegamento dos médicos da UTI que cuidavam dos pacientes.

O estudo foi realizado no ICESP da FMUSP no período de 4 de outubro de 2013 a 10 de fevereiro de 2015.

A Figura 3 mostra o desenho do estudo com os tempos das intervenções e coleta de dados.

CVC = cateter venoso central; PAI = pressão arterial invasiva; CC = centro cirúrgico; IC = índice cardíaco; DC = débito cardíaco; VVS = variação do volume sistólico; UTI = unidade de terapia intensiva; PAS = pressão arterial sistólica; PAM = pressão arterial média; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; TGM = terapia hemodinâmica guiada por metas; TP = terapia padrão; Gasos A = gasometria de sangue arterial; Gasos V = gasometria de sangue venoso; CPK = creatinofosfoquinase; CKMB = creatinofosfoquinase fração MB.

Figura 3 - Desenho do estudo com os tempos da intervenção no grupo terapia guiada por metas

4.2 Critérios de Inclusão

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam preencher os seguintes critérios:

- a. Idade maior ou igual a 18 anos.
- b. Cirurgia oncológica alto risco de tórax, abdome e/ou pelve.
- c. Admissão em UTI.
- d. TCLE assinado.

4.3 Critérios de Exclusão

Os pacientes não seriam incluídos se apresentassem um ou mais dos seguintes critérios:

- a. Participação em outro estudo
- b. Peso abaixo de 55kg ou acima de 140 kg.
- c. Contraindicação ou impossibilidade para monitorização hemodinâmica invasiva.
- d. Sangramento ativo.
- e. Instabilidade hemodinâmica com uso de noraepinefrina em dose acima de 1 mcg/kg/min.
- f. Permanência em UTI estimada em um tempo menor que 24h.
- g. Arritmia cardíaca.

4.4 Protocolo de Tratamento

4.4.1 Grupo terapia guiada por metas

O protocolo de tratamento do grupo TGM foi baseado em estudos anteriores^{6,9,72}. Os pacientes randomizados eram monitorizados com cateter venoso central em veia jugular interna ou em veia subclávia e com cateter arterial radial ou femoral. Foi utilizado o monitor *FloTrac-Vigileo™* (Edwards) para monitorização hemodinâmica dos pacientes, instalado imediatamente após a admissão na UTI. A meta hemodinâmica do protocolo era manter um IC maior ou igual a 2,5 L/min/m² nas primeiras 8 horas após admissão.

Se o IC estivesse menor que 2,5 L/min/m², uma prova de volume com 200 mL *Ringer lactato* (RL) + 50 mL albumina 20% era realizada. Caso o IC aumentasse mais que 10%, a prova volêmica era repetida até que IC ficasse igual ou maior que 2,5 L/min/m². Caso não houvesse o incremento de pelo menos 10% no IC, dobutamina 3 mcg/Kg/min era iniciada com avaliações periódicas para titular a dose até alcançar a meta principal do protocolo. O surgimento de taquicardia ou sinais de isquemia resultava na suspensão da infusão de dobutamina. Nos pacientes que já chegavam com IC otimizado ou atingiam a meta após alguma intervenção descrita acima, reavaliações periódicas a cada 30 minutos eram realizadas. Metas adicionais foram estabelecidas e deveriam ser simultaneamente alcançadas durante o período de intervenção, sendo as seguintes: manutenção de pressão arterial média (PAM) acima de 70 mmHg, transfusão de hemácias em casos de hemoglobina inferior a 8 g/dL, saturação arterial de O₂ (SaO₂) acima de 95%, FC abaixo de 100 bpm, lactato menor que 27 mg/dL e saturação

venosa central acima de 70%. Se o alvo de PAM não era alcançado, norepinefrina era introduzida. Ao final do período de intervenção, o desmame dos fármacos vasoativos ocorria de acordo com a recuperação hemodinâmica (Figura 4).

Figura 4 - Protocolo de tratamento grupo terapia guiada por metas (TGM)

4.4.2 Grupo terapia padrão

O grupo controle foi submetido à monitorização hemodinâmica com cateter venoso central em veia jugular interna ou veia subclávia e pressão arterial invasiva em artéria radial ou femoral, e a terapêutica hemodinâmica foi executada pela equipe assistencial da UTI no pós-operatório baseado no protocolo da instituição, modificado apenas pelo fluido utilizado: RL 200 mL + Albumina 20% 50 mL. O grupo terapia padrão teve como metas nas primeiras oito horas de pós-operatório a adequação dos seguintes

parâmetros: saturação venosa central acima de 70%, lactato menor que 27 mg/dL, saturação arterial de oxigênio acima de 95%, pressão arterial média acima de 70 mmHg, níveis de hemoglobina acima de 8 g/dL e frequência cardíaca abaixo de 100 bpm. Para buscar esses parâmetros a administração de fluidos, inotrópicos, vasopressores e concentrado de hemácias eram realizada de acordo com o julgamento clínico, análise de macrohemodinâmica e de variáveis de perfusão tecidual. A ecocardiografia era permitida nos dois grupos de acordo com a indicação do intensivista (Figura 5).

PAM = pressão arterial média; RL = Ringer lactato; Hb = hemoglobina; ScVO₂ = saturação venosa central; SaO₂ = saturação arterial de oxigênio; FC = frequência cardíaca.

Figura 5 - Protocolo de tratamento do grupo terapia padrão (TP)

4.5 Admissão na Unidade de Terapia Intensiva

Por se tratarem de cirurgias de alto risco, os pacientes vinham do centro cirúrgico monitorizados com acesso venoso central e cateter arterial. Em caso de mal funcionamento de um desses dispositivos, estes eram repassados na UTI. Os pacientes eram admitidos em ventilação espontânea

ou em ventilação mecânica (VM). Se estivessem em VM, os mesmos eram mantidos em ventilação protetora segundo recomendações da *Acute Respiratory Distress Syndrome Network* (ARDSNET)⁷³.

4.6 Avaliação dos Dados Clínicos e Demográficos e Coleta de Dados

Um instrumento para coleta de dados foi utilizado para a obtenção das informações necessárias. No momento da randomização eram obtidos dados clínicos e demográficos, informações sobre a neoplasia (sítio primário e presença de metástase), status funcional (escore de Karnofsky e escore da *Eastern Cooperative Oncologic Group* [ECOG]) e tratamento oncológico (quimioterapia ou radioterapia nas últimas quatro semanas)^{74,75}. Também foram coletadas as principais comorbidades do paciente para cálculo do escore de Charlson⁷⁶. Os dados intraoperatórios anotados incluíam o tipo de cirurgia, tempo de sala, quantidade de fluidos, drogas vasoativas e hemoderivados (Anexo C).

Durante o período de intervenção de oito horas, foram coletados os seguintes dados: quantidade de fluidos administrados na UTI, balanço hídrico, uso de drogas vasoativas e doses, uso de hemoderivados e diurese. Sinais vitais (pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, saturação arterial), gasometria arterial e venosa (ScVO₂, variação da pressão parcial de CO₂ - $\Delta p\text{CO}_2$, base excess - BE), lactato arterial e eletrólitos (Na⁺, potássio - K⁺, Cl⁻, cálcio iônico - Ca²⁺i) eram coletados nos tempos zero (admissão), duas horas e oito horas a partir da admissão na UTI. Para os pacientes alocados no grupo TGM, também eram anotados

índice cardíaco, débito cardíaco e variação de volume sistólico nos tempos zero, duas e oito horas da admissão. Somados a todos os dados mencionados acima, creatinina, uréia, fósforo, magnésio, hemograma completo, CPK, CKMB, troponina I, albumina, bilirrubinas totais e frações e proteína C reativa (PCR) eram coletados na admissão e cada 24 horas durante o tempo de internação na UTI. Após a alta da UTI a coleta de exames laboratoriais ficou a critério da equipe assistencial da unidade de internação, e em conjunto com os dados laboratoriais, os sinais vitais foram anotados até o trigésimo dia de pós-operatório. Os pacientes que não estavam mais internados no trigésimo dia de pós operatório foram avaliados em relação a mortalidade através de contato telefônico. Os pacientes foram analisados por avaliadores que não tinham conhecimento do grupo de tratamento alocado.

4.7 Definição das Complicações Clínicas

Infarto agudo do Miocárdio: definido como pelo menos um dos seguintes achados associado a sintomas clínicos sugestivos de isquemia miocárdica:

- Aumento ou decréscimo da troponina T, com pelo menos um valor acima do percentil 99.
- Alterações eletrocardiográficas, como ondas Q, elevação de segmento ST-T ou um novo bloqueio de ramo esquerdo, ou
- evidência baseada em imagem de nova perda de miocárdio viável⁷⁷.

Síndrome do baixo débito cardíaco: síndrome clínica caracterizada por sinais e sintomas decorrentes da incapacidade do coração fornecer fluxo sanguíneo adequados aos tecidos, sendo diagnosticada pelo conjunto dos seguintes achados:

- Saturação venosa central de O₂ menos que 65%, ou
- Acidose metabólica (redução do base excess >4 mEq/L), ou
- Aumento no nível de lactato (>18 mg/dL) na ausência de outra causa que não a insuficiência cardíaca.
- Taquicardia.
- Hipotensão⁷⁸.

Isquemia mesentérica: alteração oclusiva ou não oclusiva do fluxo sanguíneo mesentérico levando a isquemia intestinal diagnosticada por arteriografia ou cirurgia⁷⁹.

Isquemia vascular periférica: redução súbita da perfusão do membro caracterizada como ausência de pulsos arteriais, extremidades pálidas, cianose ou lesões isquêmicas de pele, e ausência de fluxo arterial ao *Doppler*⁷⁹.

Embolia pulmonar: presença de:

- Dispneia ou dor torácica súbita.
- Hipotensão.
- Hipoxemia.
- Cianose ou taquicardia sinusal associada a nova disfunção do ventrículo direito, documentado por ecocardiograma, ou
- Visualização de trombo em angiotomografia de tórax, ou

- *Doppler* de membros inferiores confirmando trombose venosa profunda ou

Diagnóstico *post mortem*⁸⁰.

Síndrome do desconforto respiratório agudo: classificada de acordo com os critérios de Berlim:

- Após uma semana de insulto clínico conhecido ou piora de sintomas respiratórios.
- Opacidade bilateral ao raio-x de tórax, não explicado por derrame, colapso pulmonar ou lobar ou nódulos.
- Insuficiência respiratória não associada a insuficiência cardíaca ou congestão por hipervolemia.
- Relação de pressão parcial arterial de O₂ e fração inspirada de O₂ (PaO₂/FiO₂) 200-300 mmHg com pressão de expiração final positiva (*Positive end-expiratory pressure* [PEEP] > 5 cmH₂O (leve) ou,
- PaO₂/FiO₂ 100-200 com PEEP >5 cmH₂O (moderada) ou,
- PaO₂/FiO₂ <100 mmHg com PEEP >5 cmH₂O (grave)⁸¹.

Acidente vascular cerebral: déficit neurológico compatível com imagem em tomografia computadorizada⁸².

Infecção de ferida operatória profunda: foi definida pela presença dos seguintes critérios:

- Infecção que ocorre em até 30 dias após a cirurgia.
- Infecção que parece estar relacionada a cirurgia.
- Infecção que envolve tecidos, espaços ou cavidades relacionados a cirurgia.

- Drenagem de pus por drenos.
- Deiscência de ferida operatória espontânea ou abertura de pontos realizada por médico se paciente com febre ($>38^{\circ}\text{C}$) e com dor localizada.
- Presença de abscesso, ou de foco infeccioso visto por exame direto durante a cirurgia ou por exame histopatológico.
- Exame clínico diagnóstico de infecção⁸³.

Choque séptico: infecção documentada ou suspeita, com hipoperfusão tecidual ou disfunção de órgão associada aos seguintes fatores:

- Febre ($>38,3^{\circ}\text{C}$).
- Hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$).
- Frequência cardíaca $> 90\text{bpm}$ ou mais de 2 pontos acima do normal para a idade.
- Taquipneia.
- Desorientação.
- Edema significativo ou balanço hídrico positivo ($>20\text{ mL/kg}$ em 24 horas).
- Hiperglicemia na ausência de diabetes (glicemia $>140\text{ mg/dL}$).
- Leucocitose ou leucopenia ($>12000\text{ mm}^3$ ou $<4000\text{ mm}^3$).
- Contagem normal de células brancas com mais de 10% de formas imaturas.
- PCR plasmática mais de dois pontos acima do normal.
- Hipotensão arterial (PAS $< 90\text{ mmHg}$ ou PAM $< 70\text{ mmHg}$ ou decréscimo de 40 mmHg na PAS ou menos de dois pontos abaixo do normal para a idade).

- Oligúria aguda (débito urinário DU $<0,5$ mg/kg/h por pelo menos duas horas mesmo com reposição volêmica adequada).
- Aumento da creatinina (>2 mg/dL).
- Coagulopatia (International normalized ratio (INR) $>1,5$ e Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) >60 segundos).
- Íleo paralítico (ausência de sons intestinais).
- Trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$).
- Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total >4 mg/dL).
- Hiperlactatemia (>1 mmol).
- Perfusão periférica lentificada.
- Relação $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 <250$ mmHg sem pneumonia e <200 mmHg com pneumonia identificada⁸⁴.

Insuficiência renal aguda: A função renal foi avaliada de acordo com os critérios de *Acute Kidney Injury Network* (AKIN). Insuficiência renal aguda foi definida como uma redução abrupta (dentro de 24 horas) da função renal, atualmente definida com:

- Aumento absoluto na creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/DL.
- Aumento percentual na creatinina sérica de $\geq 50\%$ ($1,5\times$ do valor basal), ou
- Redução no fluxo urinário (registro de oligúria $< 0,5$ mL/kg/h em $>$ seis horas).

Complicação renal foi definida como AKIN Estágio 1. Os critérios são descritos como:

- Estágio 1 - aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL ou aumento para $\geq 150\%$ a 200% ($1,5x$ a $2x$) do valor basal ou redução do fluxo urinário $< 0,5$ mL/kg/h em $>$ seis horas.
- Estágio 2 - Aumento da creatinina sérica para $> 200\%$ a 300% ($>2x$ a $3x$) do valor basal ou redução do fluxo urinário $< 0,5$ mL/kg/h em > 12 horas.
- Estágio 3 - Aumento da creatinina sérica para $> 300\%$ ($> 3x$) do valor basal, ou creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dL com um aumento agudo de pelo menos $0,5$ mg/dL, $< 0,3$ mL/kg/h em 24 horas, ou anúria por 12 horas⁸⁵.

Reoperação: Foi indicada quando o paciente apresentava:

- Sangramento refratário às medidas clínicas (aquecimento, correção de coagulopatia e/ou plaquetopenia).
- Na evidência de foco infeccioso cirurgicamente tratável.
- Débito anormal pelos drenos.;
- Sinais de perfuração de alça ou deiscência de anastomoses⁸⁶.

Mortalidade operatória: óbito por todas as causas ocorrendo até 30 dias após a cirurgia.

4.8 Revisão Sistemática e Metanálise

Com o objetivo de analisar os resultados do presente estudo em comparação aos estudos prévios de TGM cujas intervenções ocorreram no período pós-operatório, realizados uma revisão sistemática com metanálise.

4.8.1 Estratégia de busca e critérios de seleção

Para essa metanálise de estudos randomizados, foi feita uma revisão sistemática da literatura de acordo com a recomendação de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA)⁸⁷. Foram pesquisadas todas as literaturas pertinentes em bases de dados como Pubmed, Embase e Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas desde o surgimento até 20 de maio de 2017, sem restrição de idioma. Adicionalmente, foi feita uma busca manual das citações dos primeiros achados e foram revisados os artigos. Todos os resultados da busca foram avaliados quanto título e resumos por dois diferentes revisores independentes e os estudos selecionados foram revisados por completo. Desacordos foram resolvidos por consenso após discussão.

Foram incluídos pacientes adultos (acima de 18 anos) submetidos a qualquer tipo de cirurgia, onde uma terapia hemodinâmica guiada por metas foi comparada com a terapia padrão no período pós-operatório. Terapia guiada por metas foi definida como monitorização e manipulação pós-operatória de parâmetros hemodinâmicos para atingir valores pré-determinados. A terapia poderia incluir fluidos, suporte inotrópico adicional, transfusão de sangue, ou todos combinados.

O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas até o maior período de seguimento do paciente. Os desfechos secundários foram incidência geral de complicações, complicações pulmonares, renais, gastrointestinais, neurológicas, infecciosas, hematológicas, infecções de ferida operatória, tempo de UTI e tempo de internação hospitalar.

4.8.2 Extração dos Dados e Análise de Qualidade

Dois revisores independentes fizeram a extração dos dados de forma padronizada. Os dados foram extraídos de acordo com as características gerais dos estudos (autor, ano de publicação, tamanho da amostra, tempo de seguimento), características dos pacientes e dados de desfechos pertinentes. Desacordos foram resolvidos por discussão e com a junta revisora dos artigos originais para obter consenso. O material suplementar era revisado quando necessário.

De acordo com *The Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*⁸⁸ os estudos foram graduados como tendo nível alto, baixo ou indefinido de viés. Os documentos de registro dos estudos foram revisados para obter os dados de desfechos faltantes. Os autores foram contatados para esclarecer as características do desenho do estudo quando necessário.

4.9 Análise Estatística

Baseado em estudos prévios^{6,9,72}, nossa hipótese foi que a terapia guiada por metas reduziria o desfecho primário em 50%, estimando-se que a incidência no grupo controle seria de 56%. Considerando um erro alfa de 0,05 e um poder estatístico de 90%, seria necessário incluir 128 pacientes.

A análise dos eventos em relação a variáveis categóricas foi realizada com o teste do qui-quadrado ou razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher. As variáveis com distribuição normal foram analisadas com o teste t de *Student* e com distribuição anormal foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a

distribuição normal das variáveis contínuas. A análise de variância para medidas repetidas foi usada em variáveis mensuradas em mais de uma condição de avaliação. Os valores de p menor que 0,05 foram considerados significantes.

Os dados foram submetidos a análise usando o *The Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Para a metanálise as estimativas dos efeitos do tratamento para cada desfecho foram agrupadas de acordo com efeito fixo ou efeitos aleatórios usando o método de variância genérica inversa para desfechos contínuos e o métodos de *Mantel Haenszel* para desfechos dicotômicos. Os desfechos contínuos foram reportados como diferença de média e os desfechos dicotômicos como risco relativo (RR) com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%). Assumimos que as medianas eram equivalentes as médias e o desvio padrão (DP) equivalente ao intervalo interquartil IQR/1.35, como recomendado pela *Cochrane Collaboration*⁸⁸. A heterogeneidade foi avaliada usando a estatística I^2 , assim como o valor de P para determinar a força da evidência para a heterogeneidade. De acordo com o guia da *Cochrane*, como nossa busca resultou menos de dez estudos, o viés de publicação não foi avaliado. Todas as análises foram feitas de acordo com o princípio de intenção de tratar, e nenhum ajuste para comparações múltiplas foi feito.

Todas as análises foram feitas usando o *Review Manager* (RevMan, Version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). Um valor de P inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

5 RESULTADOS

5.1 Pacientes

Durante o período de 4 de outubro de 2013 a 10 de fevereiro de 2015, 1125 pacientes admitidos na UTI do ICESP-FMUSP foram avaliados para inclusão no estudo.

Destes, 128 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o termo de consentimento e foram incluídos no estudo, 64 foram alocados no grupo TGM e 64 no grupo TP.

Não houve perdas de seguimento durante o estudo, e nenhum paciente solicitou a retirada do termo de consentimento (Figura 6).

Figura 6 - Fluxograma do estudo

Os grupos foram homogêneos no que se referia às características demográficas, clínicas e laboratoriais, exceto por três diferentes atributos. Os pacientes do grupo TP tinham o valor do escore de Charlson mais alto quando comparado com o grupo TGM [5 (4-6) TGM vs 6 (5-8) TP $P=0,002$], a presença de acidente vascular cerebral prévio foi maior no grupo TP [0 grupo TGM vs 6 (9,4%) grupo TP $P=0,028$], e por último a presença de metástase foi menor no grupo TGM quando comparado ao grupo TP [5 (7,8%) TGM vs 13 (20,3%) TP $P=0,042$].

A idade média foi de 68 ± 11 anos no grupo TGM e 66 ± 12 anos no grupo TP, 50% dos pacientes eram do sexo masculino no grupo TGM, e 57,8% no grupo TP. Em relação a raça, houve predomínio da raça branca em ambos os grupos (81,3% vs 75% no grupo TGM). A mediana do índice de massa corpórea (IMC) foi similar entre os grupos (25 kg/m^2 [21-30] no grupo TGM vs 25 kg/m^2 [21-31] no grupo TP).

Das características da neoplasia, observou-se incidência homogênea do tipo de neoplasia entre os grupos, com maior predomínio das neoplasias ginecológicas (34,4% no grupo TGM vs 30% no grupo TP), seguido das de pâncreas (15% no grupo TGM vs 14,8% no grupo TP). O status funcional, prévio a cirurgia, dos pacientes era bom e homogêneo entre os grupos, com maior predomínio de pacientes com escore ECOG 0 (46,8% no grupo TGM vs 43,3% no grupo TP) e ECOG 1 (30,6% no grupo TGM vs 31,7% no grupo TP) e escore Karnofsky (90 [80-100] no grupo TGM vs 90 [80-100] no grupo TP). O número de pacientes submetidos a tratamento oncológico recente (quimioterapia ou radioterapia nas quatro semanas prévia a cirurgia) foi

relativamente baixo, sendo que nenhum paciente foi submetido a radioterapia e apenas 1 (1,6%) paciente foi submetido a quimioterapia no grupo TP, e 3 (4,7%) pacientes no grupo TGM.

Dentre as comorbidades, as mais frequentes foram hipertensão arterial (59,4% no grupo TGM vs 54,7% no grupo TP) seguido de diabetes mellitus (18,8% vs 25%), respectivamente nos grupos TGM e TP.

Foi observado que a maioria dos pacientes em ambos os grupos não eram tabagistas (64,1% no grupo TGM vs 64,1% no grupo TP) ou etilistas (87,5% no grupo TGM vs 85,9% no grupo TP) (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos e características basais dos pacientes do estudo

Variável	Grupo TGM (n=64)	Grupo TP (n=64)	P
Idade, média e desvio padrão	66±12	68 ±11	0,288*
IMC (kg/m ²), mediana (IIQ)	25 (21-31)	25 (21-30)	0,659**
Sexo (Masculino)	32 (50%)	37 (57,8%)	0,375***
Raça (Branca)	48 (75%)	52 (81,3%)	0,392***
Escore Charlson, mediana (IIQ)	5 (4-6)	6 (5-8)	0,002**
ECOG			0,790***
0	29 (46,8%)	26 (43,3%)	
1	19 (30,6%)	19 (31,7%)	
2	6 (9,7%)	8 (13,3%)	
3	8 (12,9%)	6 (10%)	
4	0 (0%)	1 (1,7%)	
Karnofsky, mediana (IIQ)	90 (80-100)	90 (80-100)	0,930**
Neoplasia			0,679****
Estômago	0 (0%)	1 (1,6%)	
Esôfago	9 (13,3%)	6 (9,8%)	
Colon-retos	8 (13,3%)	6 (9,8%)	
Ginecológicas	18 (30%)	21 (34,4%)	
Pâncreas	9 (15%)	9 (14,8%)	
Fígado	6 (10%)	2 (3,3%)	
Próstata	6 (10%)	8 (13,1%)	
Rim	4 (6,7%)	5 (8,2%)	
Outros	1 (1,7%)	3 (4,9%)	
Quimioterapia recente	3 (4,7%)	1 (1,6%)	0,619*****
Radioterapia recente	0	0	-
Metástases	5 (7,8%)	13 (20,3%)	0,042***
Tabagismo			0,826***
Não	41 (64,1%)	41 (64,1%)	
Sim	9 (14,1%)	7 (10,9%)	
Prévio	14 (21,9%)	16 (25%)	
Etilismo			0,474***
Não	56 (87,5%)	55 (85,9%)	
Sim	4 (6,3%)	2 (3,3%)	
Prévio	4 (6,3%)	7 (10,9%)	
Hipertensão arterial	38 (59,4%)	35 (54,7%)	0,592**
Diabetes melito	12 (18,8%)	16 (25%)	0,392**
Insuficiência cardíaca congestiva	2 (3,1%)	3 (4,8%)	0,680*****
Doença pulmonar obstrutiva crônica	4 (6,3%)	6 (9,4%)	0,510**
Insuficiência renal crônica	2 (3,1%)	6 (9,4%)	0,273*****
Hipotireoidismo	5 (7,8%)	4 (6,3%)	1,000*****
Acidente vascular cerebral	0 (0%)	6 (9,4%)	0,028*****
Infarto agudo do miocárdio	4 (6,3%)	5 (7,8%)	1,000*****
Embolia pulmonar/Trombose venosa profunda	0 (0%)	1 (1,6%)	1,000*****

*Teste t-Student; **Mann-Whitney; ***Qui-quadrado;****Razão de verossimilhança;*****Exato de Fisher.

TGM (terapia guiada por metas), TP (terapia padrão), ECOG - escore *Eastern Cooperative Oncology Group*, IIQ - intervalo interquartilico.

Quanto às características intraoperatórias, não houve diferenças entre os grupos quanto ao tipo de procedimento, duração do procedimento, quantidade de fluido, vasopressor e de hemocomponentes [22 (34,4%) no grupo TGM vs 18 (28,1%) no grupo TP] usados

As cirurgias do trato gastrointestinal superior corresponderam a 32,8% no grupo TGM e 20,3% no grupo TP, as de trato gastrointestinal inferior corresponderam a 23,4% e 21,9% no grupo TGM e TP respectivamente, já as do trato genitourinário foram mais frequentes no grupo TP (34,4%) do que no grupo TGM (23,4%). As cirurgias de fígado e vias biliares tiveram incidência baixa em ambos os grupos 3,1% no grupo TGM vs 7,8% no grupo TP). A média da duração do procedimento foi similar em ambos os grupos [360 min (273-480) no grupo TGM vs 300 min (240-435) no grupo TP]. A média de infusão de fluidos no intraoperatório foi similar em ambos os grupos [4000 mL (3000-5763) no grupo TGM vs 4000 mL (3000-5225) no grupo TP], assim como o uso de noraepinefrina [20 (31,2%) no grupo TGM vs 19 (29,7%) no grupo TP], dobutamina (0 no grupo TGM vs 6,3% no grupo TP), vasopressina (1,6% no grupo TGM e 0 no grupo TP) e a transfusão de hemocomponentes, sendo o concentrado de hemácias o mais usado em ambos os grupos (29,7% no grupo TGM vs 23,4% no grupo TP) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características intraoperatórias do estudo

Variável	Grupo TGM (n=64)	Grupo TP (n=64)	P
Tipo Cirurgia			0,334*
Trato gastrointestinal superior	21 (32,8%)	13 (20,3%)	
Trato gastrointestinal inferior	15 (23,4%)	14 (21,9%)	
Fígado e vias biliares	2 (3,1%)	5 (7,8%)	
Trato genito-urinário	15 (23,4%)	22 (34,4%)	
Outros	11 (17,2%)	10 (15,6%)	
Tempo Cirurgia (min), mediana (IIQ)	360 (273-480)	300 (240-435)	0,369**
Fluidos (mL), mediana (IIQ)	4000 (3000-5763)	4000 (3000-5225)	0,981**
Norepinefrina	20 (31,3%)	19 (29,7%)	0,848*
Dobutamina	0 (0%)	4 (6,3%)	0,119***
Vasopressina	1 (1,6%)	0 (0%)	1,000***
Transfusão de hemácias	19 (29,7%)	15 (23,4%)	0,423*
Plasma	2 (3,1%)	2 (3,1%)	1,000***
Crioprecipitado	0 (0%)	1 (1,6%)	1,000***
Plaquetas	1 (1,6%)	0 (0%)	1,000***

*Qui-quadrado, **Mann-Whitney, ***Exato de Fisher

TGM (terapia guiada por metas) e TP (terapia padrão), IIQ - intervalo interquartilico.

5.2 Intervenção

Em relação a terapia guiada por metas nas primeiras oito horas de pós-operatório, não houve diferença no volume de fluido infundido entre os grupos (1295 ± 613 mL no grupo TGM vs $1129 \pm 557,5$ mL no grupo TP, $P=0,089$). Dos 64 pacientes randomizados para o grupo TGM, 40 (65,6%) foram admitidos na UTI com IC otimizado ($IC \geq 2,5 \text{ L/min/m}^2$) (Gráfico 1). Porém ainda assim pode-se observar o uso mais frequente de dobutamina no grupo TGM quando comparado ao grupo TP (54,7% vs 15,6%, $P < 0,001$) (Tabela 3).

Gráfico 1 - Percentagem de pacientes admitidos na UTI com índice cardíaco acima e abaixo de $2,5 \text{ L/min/m}^2$ (ponto de corte da intervenção)

Quanto ao uso de norepinefrina, não foi observada diferença entre os grupos (62,5% no grupo TGM vs 51,6% no grupo TP, $P= 0,211$), assim como o uso de concentrado de hemácias foi similar entre os grupos (3,1% no grupo TGM vs 0 no grupo TP, $P= 0,496$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Intervenção do estudo

Variável	Grupo TGM (n=64)	Grupo TP (n=64)	P
Dobutamina	35 (54,7%)	10 (15,65%)	<0,001*
Fluidos (mL), média e desvio padrão	1295,1 ± 613,2	1129 ± 557,5	0,189**
Transfusão de hemácias	2 (3,1%)	0 (0%)	0,496*

*Exato de Fisher, **Teste t-Student

TGM (terapia guiada por metas) e TP (terapia padrão)

O uso de dobutamina em maior escala no grupo TGM corresponde a manutenção do IC em valores supranormais, durante todo o período de Intervenção, observado nesse grupo (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Índice cardíaco (IC) (L/min/m²) durante o período de intervenção no grupo Terapia guiada por metas (TGM)

Não houve diferenças entre os grupos em relação aos parâmetros hemodinâmicos de frequência cardíaca, pressão arterial média, SvO₂, lactato, excesso de bases (EB) e ΔPCO₂ observados no período de

intervenção nos três diferentes tempos em que esses dados foram coletados (zero, duas e oito horas) (Tabela 4). Os Gráficos de 3 a 8 demonstram o comportamento dessas variáveis durante a admissão até o segundo dia de pós-operatório. Em relação a CKMB, também não foi observado diferença entre os grupos (Gráfico 9).

Tabela 4 - Médias e desvio padrão das variáveis hemodinâmicas e de perfusão tecidual durante a intervenção do estudo

Variável	Grupo TGM (n=64)	Grupo TP (n=64)	P
ΔPCO_2 (%)			0,896*
0h	6,8 $\pm$ 4,4	6,8 $\pm$ 4,9	
2h	7,5 $\pm$ 5,8	6,9 $\pm$ 4,7	
8h	6,0 $\pm$ 3,3	6,8 $\pm$ 4,2	
EB (mmol)			0,915*
0h	-3,7 $\pm$ 2,9	-3,7 $\pm$ 3,0	
2h	-4,1 $\pm$ 3,7	-3,4 $\pm$ 2,9	
8h	-2,4 $\pm$ 2,7	-2,9 $\pm$ 3,0	
Lactato (mmol/L)			0,868*
0h	2,6 $\pm$ 1,5	2,8 $\pm$ 2,3	
2h	2,9 $\pm$ 2,0	3,0 $\pm$ 2,3	
8h	2,9 $\pm$ 1,8	3,0 $\pm$ 2,5	
FC (bpm)			0,881*
0h	83,1 $\pm$ 21,6	85,5 $\pm$ 23,9	
2h	82,9 $\pm$ 20,7	83,9 $\pm$ 22,6	
8h	88,2 $\pm$ 21,3	82,9 $\pm$ 18,9	
PAM (mmHg)			0,290*
0h	94,5 $\pm$ 19,6	91,6 $\pm$ 17,8	
2h	88,1 $\pm$ 15,6	87,3 $\pm$ 14,7	
8h	85,3 $\pm$ 16,9	82,1 $\pm$ 15,2	
SvO ₂ (%)			0,209*
0h	75,7 $\pm$ 9,0	77,1 $\pm$ 9,0	
2h	75,6 $\pm$ 8,7	77,4 $\pm$ 6,6	
8h	78,7 $\pm$ 6,6	76,4 $\pm$ 8,0	
IC (L/min/m ²)			
0h	2,9 $\pm$ 1,0	-	
2h	2,9 $\pm$ 0,9	-	
8h	3,1 $\pm$ 1,0	-	

*Análise de variância para medidas repetidas, comparação entre os grupos.

TGM - terapia guiada por metas, TP - terapia padrão, EB - excesso de bases, FC - frequência cardíaca, PAM - pressão arterial média, ScvO₂ - saturação venosa central, IC - índice cardíaco.

Gráfico 3- Variação da pressão arterial média ao longo da intervenção

TP = terapia padrão, TGM = terapia guiada por metas.

Gráfico 4 - Variação da SvcO₂ durante a intervenção

TP = terapia padrão, TGM = terapia guiada por metas, SvcO₂ = saturação venosa central.

Gráfico 5 - Variação da frequência cardíaca durante o período de intervenção

TP = terapia padrão, TGM = terapia guiada por metas, FC = frequência cardíaca.

Gráfico 6 - Variação do lactato durante o período de intervenção

TP = terapia padrão, TGM = terapia guiada por metas.

Gráfico 7 - Variação do ΔPCO_2 ao longo da intervenção

TP = terapia padrão, TGM = terapia guiada por metas, ΔPCO_2 = diferença entre o CO_2 arterial e venoso.

Gráfico 8 - Variação do Excesso de base durante intervenção

TP = terapia padrão, TGM = terapia guiada por metas.

Gráfico 9 - Variação da Fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB) (ng/mL) ao longo da intervenção

D1 = primeiro dia de pós-operatório, D2 = segundo dia de pós-operatório, TP = terapia padrão, TGM = terapia guiada por metas.

5.3 Desfechos

O desfecho primário combinado de mortalidade em 30 dias e complicações graves durante a internação hospitalar (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal aguda, síndrome do desconforto respiratório agudo, síndrome do baixo débito cardíaco, isquemia, mesentérica, embolia pulmonar, isquemia vascular periférica, infecção de ferida operatória profunda e reoperação) ocorreu em 53,1% dos pacientes do grupo TGM e 43,8% dos pacientes do grupo TP ($P= 0,289$). Quando analisados separadamente também não foram observadas diferenças significantes entre os grupos. A taxa de mortalidade foi de 14,1% no grupo TGM e 9,4% no grupo TP ($P= 0,410$). Não houve diferença na incidência de acidente vascular cerebral entre os grupos (0 no grupo TGM vs 1,6% no grupo TP $P= 1,000$). Essa diferença também não foi observada na incidência de síndrome do desconforto respiratório agudo, onde apenas

1,6% ocorreram no grupo TP e 6,3% no grupo TGM ($P= 0,365$). A incidência de infarto agudo do miocárdio (1,6% no grupo TGM vs 4,7% no grupo TP $P= 0,619$) e de síndrome do baixo débito (0 no grupo TGM vs 1,6% no grupo TP $P= 0,496$) foi similar em ambos os grupos. Em relação a isquemia mesentérica também não houve diferença entre os grupos (1,6% no grupo TGM vs 0 no grupo TP $P= 1,000$), o que também foi observado em relação a isquemia vascular periférica (0 no grupo TGM vs 3,1% no grupo TP $P= 0,496$). Em relação as complicações cirúrgicas também não houve diferenças entre os grupos, sendo observado que 5 pacientes no grupo TGM e 3 (4,7%) pacientes no grupo TP foram reoperados ($P= 0,718$), e ainda 8 (12,5%) pacientes no grupo TGM tiveram infecção de ferida operatória profunda enquanto 4 (6,3%) apresentaram o mesmo no grupo TP ($P= 0,225$). Em relação as complicações renais, também não foram observadas diferenças significantes entre os grupos, porém a incidência de IRA foi elevada em ambos os grupos (50,8% no grupo TGM vs 39,1% no grupo TP, $P= 0,184$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Desfecho Primário do estudo

Variável	Grupo TGM (n=64)	Grupo TP (n=64)	P
Desfecho combinado	34 (53,1%)	28 (43,8%)	0,289*
Mortalidade	9 (14,1%)	6 (9,4%)	0,410*
Acidente vascular cerebral	0 (0%)	1 (1,6%)	1,000**
Insuficiência renal	31 (50,8%)	25 (39,1%)	0,184**
Síndrome do desconforto respiratório	4 (4,6%)	1 (1,6%)	0,365**
Infarto agudo do miocárdio	1 (1,6%)	3 (4,7%)	0,619**
Síndrome do baixo débito	0 (0%)	1 (1,6%)	0,496**
Isquemia Mesentérica	1 (1,6%)	0 (0%)	1,000**
Isquemia vascular periférica	0 (0%)	2 (3,1%)	0,496**
Embolia pulmonar	0 (0%)	0 (0%)	-
Infecção de ferida	2 (3,1%)	5 (7,8%)	0,440**
Reoperação	5 (7,8%)	3 (4,7%)	0,718**

*Qui-quadrado, **Exato de Fisher.

TGM - terapia guiada por metas, TP - terapia padrão.

Em relação aos desfechos secundários, também não houve diferença entre os grupos TGM e TP no que se diz respeito a incidência de choque séptico (15,6% no grupo TGM vs 12,5% no grupo TP $P= 0,611$) e Insuficiência renal aguda com necessidade de TRS (12,5% no grupo TGM vs 7,8% no grupo TP $P= 0,380$). As medianas dos tempos de internação em UTI [3 (2-8) no grupo TGM vs 3 (2-5) no grupo TP $P= 0,571$] e de internação hospitalar [11 (6-19) no grupo TGM vs 10 (6-15) no grupo TP $P= 0,354$] foram similares entre os grupos, assim como a taxa de readmissão em UTI (9,4% TP vs 12,5% TGM $P 0,571$).

Em relação ao escore SOFA não foi observada diferença estatística entre os grupos, porém foi observado uma redução gradual nos seus valores quando comparado o segundo e primeiro dias de internação com o dia da admissão, em ambos os grupos (Tabela 6 e Gráfico 10).

Tabela 6 - Desfechos secundários do estudo

Variável	Grupo TGM (n=64)	Grupo TP (n=64)	P
Choque séptico	10 (15,6%)	8 (12,5%)	0,611*
IRA AKIN 3 TSR	8 (12,5%)	5 (7,8%)	0,380*
Readmissão	8 (12,5%)	6 (9,4%)	0,571*
Tempo de internação na UTI (dias), mediana (IIQ)	3 (2-8)	3 (2-5)	0,571**
Tempo de internação hospitalar (dias), mediana (IIQ)	11 (6-19)	10 (6-15)	0,354**
SOFA, média e DP			0,308***
Admissão	4,3 ± 2,4	3,6 ± 2,2	
D1	4,0 ± 2,5	3,2 ± 2,3	
D2	2,8 ± 2,8	2,1 ± 2,2	

*Qui-quadrado, **Mann-Whitney, ***Análise de variância para medidas repetidas

TGM - terapia guiada por metas, TP - terapia padrão, IRA - insuficiência renal aguda, AKIN - *acute kidney injury network*, TSR - terapia de substituição renal, SOFA - *sequential organ failure assessment*, DP - desvio padrão, IIQ - intervalo interquartilico.

Gráfico 10 - Evolução do Escore de SOFA nos grupos

SOFA - Sequential organ failure assessment, TP- terapia padrão, TGM - terapia guiada por metas.

5.4 Revisão Sistemática e Metanálise

Foram identificadas 14270 referências nas bases de dados eletrônicas, das quais 987 foram selecionadas. Destes 52 estudos controlados randomizados foram avaliados e nove deles foram incluídos para a revisão sistemática e metanálise, inclusive o estudo apresentado nesta tese, excluindo todos que não apresentavam todos os critérios de inclusão. A Figura 7 mostra o fluxograma de seleção.

Figura 7 - Fluxograma de seleção dos estudos para metanálise

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta Cochrane⁸⁹ e a qualidade metodológica está representada no Gráfico 11.

Gráfico 11 - Gráfico de risco de viés: revisão da percepção dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens entre todos os estudos incluídos

Os artigos selecionados são estudos randomizados controlados que avaliaram o uso de TGM no pós-operatório de cirurgias cardíacas e não cardíacas, e que incluíram complicações pós operatórias e/ou mortalidade como desfechos (Quadro 1)^{6,9-11,69,72,90,91}.

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos na metanálise

Autor e ano	Revista	Pacientes	Intervenção	Tempo	Metas da terapia	Dispositivo	Grupo controle
Gerent A 2017	Submissão	Pacientes oncológicos adultos submetidos em cirurgia não cardíaca de alto risco	Fluidos, inotrópicos, e transfusão de sangue	8 h após a cirurgia	IC ≥ 2.5 L/min/m ² , SaO ₂ $\geq 95\%$, Hb > 8 g/dL, SvO ₂ $> 70\%$, PAM > 70 mmHg, FC < 100 bpm, lactato < 27 mg/dL	FloTrac-Vigileo™ monitor de DC	SaO ₂ $\geq 95\%$, Hb > 8 mg/dL, SvO ₂ $> 70\%$, PAM > 70 mmHg, FC < 100 bpm, lactato < 27 mg/dL
Ackland et al. ⁶⁹ 2015	Lancet Respir Med	Cirurgia eletiva de grande porte com duração ≥ 120 min em pacientes de alto risco: ASA ≥ 3 , risco de morbidade pós-operatória $> 50\%$, Escore cardíaco revisado modificado ≥ 3 , idade ≥ 70 anos, história de DCV, insuficiência cardíaca, pouca capacidade de exercício, insuficiência renal, diabetes	Fluidos, inotrópicos	6 h após a cirurgia	Valor da oferta de O ₂ pré-operatório para cada para cada paciente maximizando o volume sistólico e garantindo FC não maior que 25% acima do basal ou < 100 bpm, SpO ₂ $\geq 94\%$, Hb > 8 g/dL, temperatura central $\geq 36^\circ\text{C}$, PAM 60-90 mmHg	LIDCOPlus monitor de débito cardíaco	SpO ₂ $\geq 94\%$, Hb > 8 mg/dL, temperatura central $\geq 36^\circ\text{C}$, FC < 100 bpm, PAM 60-90 mmHg
Jhanji et al. ⁶ 2010	Crit Care	Cirurgia gastrointestinal de grande porte	Fluidos, inotrópicos	8 h após a cirurgia	Aumento sustentado de 10% no volume sistólico por ≥ 20 min, FC < 100 bpm ou aumento de $< 20\%$ acima do basal, PAM 60-100 mmHg, PVC 6-12 mmHg, DU > 25 mL/h, Hb > 8 mg/dL, SpO ₂ $> 94\%$, temperatura 36-37°C, EB -2 to 2 mmol/L, PaCO ₂ 35-45 mmHg	LIDCOPlus monitor de DC	Aumento sustentado de 2 mmHg na PVC por ≥ 20 min, FC 60-100 bpm PAM 60-100 mmHg, PVC 6-12 mmHg, DU > 25 mL/h, Hb > 8 mg/dL, SpO ₂ $> 94\%$, temperatura 36-37°C, EB -2 a 2 mmol/L, PaCO ₂ 35-45 mmHg
Kapoor et al. ⁷² 2008	Ann Card Anaesth	Cirurgia de Revascularização do miocárdio com CEC com EuroSCORE ≥ 3	Fluidos, inotrópicos, vasodilatadores, e transfusão de sangue	8 h após a cirurgia	IC 2.5-4.2 L/min/m ² , VSI 30-65 mL/m ² , RVS11500-2500 din-seg-m ² /cm ⁵ , DO ₂ 450-600 mL/min/m ² , ScvO ₂ $> 70\%$, VVS $< 10\%$, PVC 6-8 mmHg, PAM 90-105 mmHg, SpO ₂ $> 95\%$, pH 7.35-45, PaO ₂ > 100 mmHg, PaCO ₂ 35-45 mmHg, Ht $> 30\%$, DU > 1 mL/kg/h	FloTrac™ monitor de DC, Cateter PreSep™ para aferição contínua da oximetria venosa central	PVC 6-8 mmHg, PAM 90-105 mmHg, Ht $> 30\%$, gasometria arterial e DU monitorados de hora em hora

Continua

Conclusão

Autor e ano	Revista	Pacientes	Intervenção	Tempo	Metas da terapia	Dispositivo	Grupo controle
Ueno <i>et al.</i> ¹⁰ 2008	<i>Surgery</i>	Hepatectomia eletiva por CHC e com hepatite crônica avançada ativa ou cirrose hepática comprovada por biópsia	Fluidos, inotrópicos	12 h após a cirurgia	IC >4.5 L/min/m ² , DO ₂ l >600 mL/min/m ² , VO ₂ >170 mL/min/m ² , PA 100/60 mmHg, PVC <15 mmHg, Hb >10mg/dL, DU >30 mL/h, FC 60-120 bpm, temperatura <38°C, PaO ₂ >90 mmHg, pH 7.3-7.5, PVO ₂ >38 mmHg, pressão média de AP <19 mmHg, PAPO 9-18 mmHg	Oximétrico 3 SO ₂ /CO monitor de DC de termodiluição computadorizado, Opticath model P7110 cateter de fibra-ótica	IC 2.8-4.0 L/min/m ² , PA >100/60 mmHg, PVC 4-12 mmHg, Hb >10mg/dL, DU>30 mL/h, FC 60-120 bpm, temperatura <38°C, PaO ₂ >90 mmHg, pH 7.3-7.5, PVO ₂ >38 mmHg, pressão média de AP 11-15 mmHg, PAPO 4-12 mmHg
Pearse <i>et al.</i> ⁹ 2005	<i>Crit Care</i>	Pacientes cirúrgicos de alto risco	Fluidos, inotrópicos	8 h após a cirurgia	Aumento sustentado de 10% no VS por ≥20 min, SpO ₂ >94%, Hb >8mg/dL, temperatura 37°C, FC <100 bpm ou <20% acima do basal, PAM 60-100 mmHg, DO ₂ l >600 mL/min/m ² , DU >5 mL/kg/h, aumento de lactato <18 mg/dL em 2h, IC >2.5 L/min/m ²	LIDCOPlus monitor de DC	Aumento sustentado de 2 mmHg na PVC por ≥20 min, SpO ₂ >94%, Hb >8mg/dL, temperatura 37°C, FC <100 bpm ou <20% acima do basal, PAM 60-100 mmHg, DU >5 mL/kg/h, aumento de lactato <18mg/dL em 2h, IC >2.5 L/min/m ²
McKendry <i>et al.</i> ¹¹ 2004	<i>BMJ</i>	Cirurgia de Revascularização do miocárdio com CEC	Fluidos, inotrópicos, e vaso delatores	4 h após a cirurgia	VSI ≥35 mL/min/m ²	Doppler esofágico	PAM, PVC, DU e déficit de base arterial
Gómez-Coronado <i>et al.</i> ⁹⁰ 2001	<i>Med Intensiva</i>	Cirurgia cardíaca com CEC	Fluidos, inotrópicos	8 h após a cirurgia	SvO ₂ ≥70%	Cateter de artéria pulmonar por termodiluição	Tratamento hospitalar padrão
Polonen <i>et al.</i> ⁹¹ 2000	<i>Anesth Analg</i>	Cirurgia cardíaca eletiva	Fluidos, inotrópicos, e vaso delatores, e transfusões de sangue	8 h após a cirurgia	SvO ₂ >70%, lactato ≤18mg/dL, IC >2.5 L/min/m ² , PAPO12-18 mmHg, PAM 60-90 mmHg, Hb ≥10 mg/L	Cateter de artéria pulmonar por termodiluição	IC >2.5 L/min/m ² , PAPO 12-18 mmHg, PAM 60-90 mmHg, Hb ≥10 mg/dL

IC: índice cardíaco; SaO₂: saturação arterial de oxigênio; Hb: hemoglobina; SvO₂: saturação venosa de oxigênio; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; DC: débito cardíaco; ASA: classificação status físico da American Society of Anesthesiologists; DCV: doença cardiovascular; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; PVC: pressão venosa central; DU: débito urinário; EB: excesso de base; PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico; VSI: volume sistólico indexado; RVSI: resistência vascular sistêmica indexada; DO₂l: oferta de oxigênio indexada; Ht: hematócrito; SvO₂: saturação venosa central de oxigênio; VVS: variação de volume sistólico; CHC: carcinoma hepatocelular; VO₂: consumo de oxigênio; PA: pressão arterial; PVO₂: pressão venosa de oxigênio; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; AP: artéria pulmonar; CEC: circulação extracorpórea; PAPO: pressão de artéria pulmonar ocluída; Insuf Card: insuficiência cardíaca; h: horas.

Em relação ao desfecho primário, não houve diferença na redução de mortalidade entre os grupos TGM e TP [49/713 (6,9%) vs 55/698 (7,9%) respectivamente, RR 0,85 (IC95% 0,59 - 1,23) P= 0,39] (Gráfico 12). Para os desfechos secundários foram avaliados a incidência de complicações no geral, a incidência de complicações por tipo (pulmonares, cardiovasculares, renais, gastrointestinais, neurológicas, infecciosas, hematológicas e infecção de ferida operatória profunda), tempo de internação em UTI e tempo de internação hospitalar.

Em relação a incidência de todas as complicações, não houve diferença entre os grupos TGM e TP [221/711 (31%) vs 230/695 (33%) respectivamente, RR 0,88 (IC95% 0,71 - 1,08) P= 0,21] (Gráfico 13). Quando analisadas separadamente por tipos, observou-se que o grupo TGM apresentou menor incidência de complicações neurológicas quando comparado com o grupo TP [12/528 (2,3%) no grupo TGM vs 25/528 (4,7%) no grupo TP, RR 0,50 (IC95% 0,26 - 0,95) P=0,03, I²=0%] (Gráfico 14) e também houve menor incidência de infecção de ferida operatória profunda no grupo TGM [11/317 (3,5%)] em relação ao grupo TP [33/316 (10,5%)], [RR 0,35 (IC95% 0,17 - 0,69) P=0,003, I²= 3%](Gráfico 15).

Gráfico 12 - Risco relativo para efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a mortalidade

Gráfico 13 - Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre incidência de complicações

Gráfico 14 - Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações neurológicas

Gráfico 15 - Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de infecção de ferida operatória profunda

Em todos os outros tipos de complicações não houve diferença estatística entre os grupos, conforme descrito a seguir: complicações pulmonares [87/482 (18,5%) no grupo TGM vs 74/486 (15,2%) no grupo TP, RR 1,18 (IC95% 0,98 - 1,41) $P=0,08$] (Gráfico 16), complicações cardiovasculares [41/360 (11,4%) no grupo TGM vs 49/316 (15,5%) no grupo TP, RR 0,70 (IC95% 0,41 - 1,21) $P=0,21$] (Gráfico 17), complicações renais [122/556 (22%) no grupo TGM vs 118/513 (23%) no grupo TP, RR 0,90 (IC95% 0,62 - 1,33) $P=0,61$] (Gráfico 18), complicações gastrointestinais [65/418 (15,5% no grupo TGM vs 67/422 (15,9%) no grupo TP, RR 0,48 9 (IC95% 0,13 - 1,77) $P= 0,27$] (Gráfico 19), complicações infecciosas [97/272 (35,7%) no grupo TGM vs 71/229 (31%) no grupo TP, RR 0,99 (IC95% 0,79 - 1,25) $P=0,93$] (Gráfico 20) e complicações hematológicas [11/181 (6%) no grupo TGM vs 8/181 (4,4%) no grupo TP, RR 1,38 (IC95% 0,58 - 3,28) $P=0,47$] (Gráfico 21).

Gráfico 16 - Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações pulmonares

Gráfico 17 - Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações cardiovasculares

Gráfico 18 - Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações renais

Gráfico 19 - Risco relativo para a o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência das complicações gastrointestinais

Gráfico 20 - Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações infecciosas

Gráfico 21 - Risco relativo para o efeito da terapia hemodinâmica por metas sobre a incidência de complicações hematológicas

No que se diz respeito a tempo de internação, não houve diferença entre os grupos no tempo de UTI [média 2,64 dias (DP 1,4) no grupo TGM vs média 3,3 dias (DP 2,0) no grupo TP, DM -0,82 (IC95% -1,97 - 0,33) $P=0,16$] (Gráfico 22), porém quando se analisa o tempo de internação hospitalar observa-se redução no tempo de internação no grupo TGM em relação ao grupo TP [média 10,4 dias (DP 5) no grupo TGM vs média 13,2 (DP 8,4) no grupo TP, DM -1,60 (IC95% -2,75 - -0,46) $P=0,006$](Gráfico 23).

Gráfico 22 - Diferença entre médias para o efeito sobre a terapia hemodinâmica guiada por metas sobre o tempo de internação em UTI

Gráfico 23 - Diferença entre médias para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre o tempo de internação hospitalar

6 DISCUSSÃO

Esse estudo demonstrou que em pacientes portadores de câncer submetidos a cirurgias de alto risco, uma estratégia de terapia hemodinâmica aplicada nas primeiras oito horas de pós-operatório baseada em otimização do índice cardíaco por meio de monitor minimamente invasivo não reduziu mortalidade ou complicações graves quando comparada a terapia padrão. Além disso, a terapia teve como consequência maior exposição dos pacientes a dobutamina, sem resultar em melhores desfechos.

Os resultados do presente estudo são concordantes com estudos anteriores que mostram que um protocolo baseado em alcançar um índice cardíaco supranormal no pós-operatório não oferece benefício quando comparado a uma estratégia convencional^{40,92}. Embora alguns indivíduos possam se beneficiar de um índice cardíaco mais elevado, os achados corroboram com o princípio de que a terapia hemodinâmica ideal é titulada de acordo com a necessidade de cada paciente, devendo ser avaliado não só o índice cardíaco, mas também critérios clínicos e marcadores de perfusão tecidual para nortear a tomada de decisão para a infusão de fluidos e inotrópicos.

Optou-se por utilizar um dispositivo minimamente invasivo não calibrável para medir o débito cardíaco. Embora esse tipo de monitorização tenha uma acurácia reduzida em comparação com outros dispositivos mais

invasivos e com possibilidade de calibração, os dispositivos minimamente invasivos apresentam a vantagem de necessitar apenas de um acesso arterial para realizar a leitura do débito cardíaco⁵¹. Na instituição onde foi realizado o presente estudo, os pacientes de alto risco são manejados com pressão arterial invasiva durante o procedimento cirúrgico, o que facilitou a utilização da medida do débito cardíaco através da leitura do contorno da onda de pulso sem acrescentar riscos adicionais ao paciente.

Alguns aspectos devem ter influenciado nos achados de incidência semelhante de desfechos em ambos os grupos: o grupo controle ou padrão, ao contrário de outros estudos prévios, recebeu protocolo de cuidado hemodinâmico multimodal, envolvendo otimização de parâmetros hemodinâmicos e de marcadores de perfusão tecidual, protocolo muitas vezes suficiente para adequação da oferta de oxigênio no perioperatório. No Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, durante o ato anestésico-cirúrgico, faz parte do protocolo institucional que os pacientes de alto risco sejam monitorizados com pressão arterial invasiva e cateter venoso central, levando em consideração no suporte hemodinâmico intraoperatório diversas variáveis como lactato e saturação venosa central de oxigênio. Assim, possivelmente, os pacientes saem do centro cirúrgico (CC) com seus parâmetros hemodinâmicos otimizados, o que sugere que os pacientes incluídos no estudo apresentavam em sua minoria hipoperfusão tecidual ou hipóxia oculta nas oito horas subsequentes.

O maior estudo randomizado que avalia o impacto de uma terapia hemodinâmica guiada por índice cardíaco, o estudo OPTIMISE, realizado

com 734 pacientes submetidos a cirurgias gastrointestinais de grande porte em 17 hospitais, também não mostrou benefício do grupo intervenção em reduzir o desfecho composto de mortalidade e morbidade cirúrgica em 30 dias. Porém o mesmo estudo acompanha uma metanálise de 38 estudos que também sugere um benefício da terapia guiada por metas reduzindo o risco de complicações perioperatórias, mas sem efeito na mortalidade. Porém, como comentado anteriormente, esses resultados são às custas de estudos pequenos e unicêntricos, além de que o viés de publicação de tais estudos pode ter uma contribuição significativa no resultado dessa metanálise, dificultando a interpretação dos dados⁸.

Assim como o OPTMISE, o presente estudo também acompanha uma metanálise de nove estudos, avaliando intervenção guiada por metas apenas no pós-operatório de cirurgias de alto risco. Porém, diferente do que visto no OPTMISE, os resultados de nossa metanálise estão em concordância com os achados encontrados. Não foram observadas diferenças de mortalidade e incidência de complicações entre os grupos. Quando analisados as complicações separadamente, pode-se observar que a terapia guiada por metas reduziu a incidência de complicações neurológicas e também de infecção de ferida operatória profunda. Nas demais complicações, não se observou diferença entre os grupos.

Outras metanálises mostraram resultados similares aos que foram encontrados, Grocott *et al.*⁹³ reuniram em uma recente metanálise estudos que avaliavam o impacto na morbidade e mortalidade de uma terapia hemodinâmica perioperatória guiada por metas para otimizar o débito

cardíaco e maximizar a oferta de oxigênio com início que variava desde 24 horas antes da cirurgia até seis horas após. Não houve diferença entre os estudos que realizaram a intervenção no pré-operatório, intra ou pós-operatório. Embora a metanálise não tenha demonstrado redução na mortalidade, houve demonstração de um possível benefício do protocolo baseado em metas em reduzir a incidência de complicações graves como insuficiência renal, infecção de ferida e insuficiência respiratória. Porém a heterogeneidade dos estudos, muitos deles unicêntricos, com número muito pequeno de participantes e alto risco de viés, limitam a interpretação e a generalização dos resultados.

Ripollés-Melchor *et al.*^{94,95} realizaram duas metanálises avaliando o impacto da terapia guiada por metas em cirurgias não cardíacas, uma com foco em protocolos com duração apenas no intraoperatório, e a outra com início no intraoperatório que se estendiam ao pós-operatório, ou que se iniciavam apenas no pós-operatório. Na primeira metanálise eles observaram redução na mortalidade, porém sem diferença na incidência de complicações. A redução de mortalidade foi relacionada com a busca de uma meta supra-fisiológica. Em relação a metanálise que também incluiu o período pós-operatório, notou-se redução de 30% na incidência de complicações, porém quando avaliada essa incidência de acordo com a terapia hemodinâmica aplicada, o uso de fluidos e inotrópicos não mostraram benefício nessa redução. Mas, se visto de acordo com a meta hemodinâmica referência, ter como o alvo o índice cardíaco mostrou redução significativa na incidência das complicações. Já em relação a

mortalidade não foi observado diferença entre os grupos. As duas metanálises incluíram apenas estudos unicêntricos e na sua maioria com menos de 100 pacientes avaliados, o que torna difícil a interpretação desses resultados.

A grande dificuldade em demonstrar o benefício da terapia guiada por metas atualmente é que o cuidado convencional com o paciente tem mudado e evoluído do que era no passado. Assim como aconteceu com o tratamento da sepse, quando o estudo de Rivers *et al.*⁹⁶ demonstraram que uma terapia precoce guiada por metas reduzia mortalidade no choque séptico há quase duas décadas, esse mesmo protocolo atualmente não apresenta mais o mesmo benefício quando comparado com o cuidado padrão. Isso se deve ao fato do aumento da percepção dos clínicos, com muitos princípios e intervenções da terapia precoce estabelecida pelos autores sendo incorporados na terapia padrão, resultando em um estreitamento entre os efeitos durante os anos e que agora essa diferença não é mais vista nos estudos randomizados. Provavelmente o mesmo fenômeno ocorre com a terapia guiada por metas nos pacientes cirúrgicos. Além disso, outras práticas atuais como controle glicêmico mais estrito, menor gatilho transfusional e terapia fluida mais restritiva e com menor utilização de coloides sintéticos podem ter contribuído também para uma redução no número de complicações perioperatórias e para maior qualidade da terapia perioperatória convencional. Além disso a melhora da tecnologia, que se tornou menos invasiva e com maior credibilidade, também são fatores contribuintes⁹⁵.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o grupo controle foi tratado através de um protocolo padrão modificado para o estudo, com a utilização de uma solução de ringer lactato com albumina 20% como fluido para ressuscitação, assim como o grupo intervenção. Porém não existe nenhuma evidência que o uso de soluções coloides contendo albumina são superiores a soluções cristaloides em reduzir complicações perioperatórias³¹. A escolha de utilizar tal fluido no grupo controle foi para tentar alcançar as metas hemodinâmicas de uma maneira mais precoce, com a utilização de uma solução com coloide segura. E segundo, o protocolo utilizado foi baseado no dispositivo escolhido para aferir o débito cardíaco, *Vigileo-Flotrac™*, havendo a possibilidade do método escolhido ter interferido nos resultados deste trabalho, visto que estudos anteriores mostraram redução da acurácia do *Vigileo-Flotrac™* em condições de resistência vascular sistêmica alterada⁵¹.

Em relação a metanálise, as diferenças metodológicas podem causar heterogeneidade. O uso de diferentes intervenções cirúrgicas, sistemas de monitoramento e protocolos usados corroboram para essa heterogeneidade. Isto pode reduzir a precisão das estimativas dos efeitos terapêuticos, reduzindo a capacidade de generalizar os resultados apresentados. Além disso o relato de complicações nem sempre é coerente e as definições diferem de estudo para estudo, limitando também a aplicação dos resultados encontrados.

Este é o primeiro estudo prospectivo e randomizado que avaliou a eficácia de uma estratégia de terapia hemodinâmica perioperatória em reduzir complicações nos pacientes com câncer submetidos a cirurgia de

alto risco. A demonstração da ausência de benefício da TGM nessa condição implica em uma reavaliação do conceito otimização hemodinâmica baseada em metas ou terapia alvo-dirigida. O paciente com câncer submetido a uma cirurgia de alto risco é um paciente complexo, com reservas fisiológicas heterogêneas, cujo manejo hemodinâmico deve envolver a análise multiparamétrica de várias variáveis, incluindo dados clínicos e de perfusão tecidual. O grupo TGM recebeu mais dobutamina comparado ao grupo padrão, e isso não resultou em melhora hemodinâmica ou redução das complicações. Portanto, a TGM, ao buscar otimizar o IC, expôs o paciente a um maior número de intervenções. Apesar de não ter havido mais efeitos adversos nesse grupo, como por exemplo arritmias e isquemia miocárdica, essa terapia não esteve associada a redução de complicações.

7 CONCLUSÕES

A terapia hemodinâmica guiada pelo índice cardíaco aplicada nas primeiras oito horas de pós-operatório em pacientes com câncer submetidos a cirurgia de alto risco, quando comparada a terapia padrão:

- a. Não reduz a mortalidade em 30 dias e a incidência de complicações graves durante a internação hospitalar.
- b. Não reduz o tempo de internação na UTI e no hospital.
- c. Não reduz o SOFA score diário nos primeiros sete dias.

Além disso, a terapia hemodinâmica teve como consequência o maior uso de dobutamina no pós-operatório sem resultar em melhores desfechos. Esses resultados são consistentes com os encontrados na metanálise descrita.

Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido**INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO**

Octavio Frias de Oliveira

Secretaria de Estado da Saúde

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : _____ SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: DDD (____) _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL: _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, cuidador, etc.): _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: _____ SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: DDD (____) _____

DADOS SOBRE A PESQUISA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA****Estratégia hemodinâmica guiada pelo índice cardíaco comparada a estratégia padrão no pós-operatório de cirurgias abdominais oncológicas de grande porte**PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Aline Rejane Müller Silva**CARGO/FUNÇÃO: **Médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA SP 152556**UNIDADE DO HCFMUSP: **Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - UTI****3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐**4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 12 meses**

1

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

como sexo, idade, dados sobre sua saúde atual e prévia, resultados de exames laboratoriais e de imagem, avaliação do surgimento das complicações no pós-operatório.

DESCONFORTO E RISCOS ESPERADOS

Não existe desconforto adicional causado pelo estudo. Os riscos esperados são os mesmos relacionados a cirurgia.

BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE

Não existem benefícios clínicos diretos decorrentes da sua participação, pois será avaliado a redução de complicações já relacionadas as cirurgias oncológicas abdominais. Os resultados deste estudo podem, no futuro, ser de grande valia para outros pacientes com problemas semelhantes ao seu (ou do seu familiar).

GARANTIAS

O(a) senhor(a) terá, em qualquer etapa do estudo, acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Os investigadores principais são Dra. Aline Rejane Muller Silva, Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar e Dra. Filomena Galas que podem ser encontrados no endereço: Av. Dr. Arnaldo, nº251 – 10º andar – UTI - Telefone(s) 11 3893-3260 – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Octávio Frias de Oliveira. Se houver dúvida, ou qualquer consideração a ser feita sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av Dr Arnaldo, 455, Cerqueira César, SP, CEP 01246-903, fone/fax 3061-8004, email: cep.fm@usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento ou de seu familiar na Instituição.

DIREITO DE CONFIDENCIALIDADE

Sua identidade será mantida em sigilo em todos os momentos da pesquisa e durante a publicação deste estudo.

DESPESAS E COMPENSAÇÕES

Não haverá custos para o(a) senhor(a) ou seu familiar decorrentes desta pesquisa, desse modo não estão previstos ressarcimentos ou pagamentos indenizatórios.

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **"Estratégia hemodinâmica guiada pelo índice cardíaco comparada a estratégia padrão no pós-operatório de cirurgias abdominais oncológicas de grande porte"**.

Eu conversei com os membros deste projeto de pesquisa, sobre a minha decisão ou que meu familiar participe desta pesquisa. Ficaram claros quais são os propósitos, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes sobre esta pesquisa.

Ficou claro também que minha participação ou de meu familiar é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar ou de meu familiar desta pesquisa, ciente de que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou meu familiar, ou ainda, no atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente ou representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha
(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Data ____/____/____

(Somente para o responsável do projeto)
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Anexo B - Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **28/08/2013**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **335/13** intitulado: **“ESTRATÉGIA HEMODINÂMICA GUIADA PELO ÍNDICE CARDÍACO COMPARADA A ESTRATÉGIA PADRÃO NO PÓS OPERATÓRIO DE CIRURGIAS ABDOMINAIS ONCOLÓGICAS DE GRANDE PORTE.”** apresentado pelo Departamento de CIRURGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, 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").

Pesquisador (a) Responsável: Ludhmila Abrahão Hajjar

Pesquisador (a) Executante: Aline Rejane Muller Silva

CEP-FMUSP, 02 de Setembro de 2013.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo C - Instrumento de coleta de dados**Estratégia hemodinâmica guiada pelo índice cardíaco
comparada a estratégia padrão no pós-operatório de cirurgias
abdominais oncológicas de grande porte**

Número do caso: _____

DADOS DEMOGRÁFICOS:

Nome: _____

Rghc: _____

Idade: _____

Raça: ☐ Branco ☐ Negro ☐ Oriental ☐ Pardo

Altura: _____ cm Peso _____ kg

KPS _____ ECOG _____

NEOPLASIA:☐ Esôfago☐ Estômago☐ Colon-retos☐ Útero e anexos☐ Pâncreas☐ Fígado☐ Próstata e bexiga☐ OutrosMetástase ☐ Sim ☐ NãoQT nas últimas 4 semanas? ☐ Sim ☐ NãoRT nas últimas 4 semanas? ☐ Sim ☐ Não

COMORBIDADES (ESCORE DE CHARLSON):Tabagismo ☐ Sim ☐ Não prévio ☐ Sim ☐ NãoEtilismo ☐ Sim ☐ Não prévio ☐ Sim ☐ Não☐ HAS ☐ DM ☐ ICC (NYHA ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV FEVE ____ %)☐ DPOC ☐ IRC ☐ Hipotireoidismo ☐ AVC ☐ FA ☐ IAM prévio☐ TEP/TVP ☐ Hepatopatia ☐ HIV☐ outras: _____**DADOS INTRA-OPERATÓRIOS**

Data cirurgia ____/____/____

☐ Gastrectomia☐ Cistectomia radical ou com bricker☐ Histerectomia☐ Exenteração pélvica☐ Esofagectomia☐ Hepatectomia☐ Colectomia☐ Amputação abdominoperineal do reto☐ Peritonectomia☐ Gastroduodenopancreatectomia☐ Ressecção de tumores do peritônio☐ Colectistectomia☐ Retossigmoidectomia☐ Outros: _____

SO:

Balanço hídrico: _____

Cristalóides _____

CH _____

Plaquetas _____

DVA: _____

COLETA DE DADOS

[illegible]

SINAIS VITAIS E EXAMES

	Admissão	2h	6h	24h(D1)	D2	D3
PAM						
PAS						
PAD						
SatO2						
SVO2						
FC						
IC						
VVS						
DC						
GasO						
pH						
PO2/FIO2						
PCO2						
BIC						
BE						
CAV						
DELTA						
PACO2						
Delta						
pCO2/CAV						
Lactato						
Na						
K						
Cl						
Mg						
P						
Ca ion						
Creat		XXXXXX	XXXXXX			
Ureia		XXXXXX	XXXXXX			
Tropo I		XXXXXX	XXXXXX			
CKMB		XXXXXX	XXXXXX			
CPK		XXXXXX	XXXXXX			
BD/BI		XXXXXX	XXXXXX			
Albumina		XXXXXX	XXXXXX			
HB/HT		XXXXXX	XXXXXX			
Leuco		XXXXXX	XXXXXX			
PlaQ		XXXXXX	XXXXXX			
PCR		XXXXXX	XXXXXX			
Glasgow						
SOFA						

	D5	D7	D10	D15	D20	D30
PAM						
PAS						
PAD						
SatO2						
SVO2						
FC						
IC						
GasO						
pH						
PO2/FIO2						
PCO2						
BIC						
BE						
Lactato						
Na						
K						
Cl						
Mg						
P						
Ca ion						
Creat						
Ureia						
Tropo I						
CKMB						
CPK						
BD/BI						
Albumina						
HB/HT						
Leuco						
PlaQ						
PCR						
Glasgow						
SOFA						

DESFECHO PRIMÁRIO:Óbito ☐ Sim ☐ Não ____/____/____SDRA ☐ Sim ☐ Não ____/____/____Diálise ☐ Sim ☐ Não ____/____/____IRA AKin 3 ☐ Sim ☐ Não ____/____/____IAM ☐ Sim ☐ Não ____/____/____AVC ☐ Sim ☐ Não ____/____/____

ICC ☐ Sim ☐ Não ____/____/____

Isquemia Periférica ☐ Sim ☐ Não ____/____/____

Isquemia Mesentérica ☐ Sim ☐ Não ____/____/____

TEP ☐ Sim ☐ Não ____/____/____

PCR não prevista ☐ Sim ☐ Não ____/____/____

Necessidade de reoperação ☐ Sim ☐ Não ____/____/____

Infecção ☐ Sim ☐ Não ____/____/____ foco: _____

Choque séptico ☐ Sim ☐ Não ____/____/____

DESFECHOS SECUNDÁRIOS:

Necessidade de DVA ☐ Sim ☐ Não

Tipo da droga: 1. Dobutamina ☐ Sim ☐ Não

Tempo de uso em h: _____ dose total em µg: _____

2. Norepinefina ☐ Sim ☐ Não

Tempo de uso em h: _____ dose total em µg: _____

3. Vasopressina ☐ Sim ☐ Não

Tempo de uso em h: _____ dose total em µg: _____

Necessidade de VM ☐ Sim ☐ Não Tempo de VM: _____ min

IRA ☐ Sim ☐ Não AKIN ☐ (1) ☐ (2) ☐ (3)

Reinternação em UTI ☐ Sim ☐ Não ____/____/____

Tempo de UTI: _____ dias

Tempo de Hospital: _____ dias

SOFA

PONTOS	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	>400	<400	<300	<200 com suporte ventilatório	<100 com suporte ventilatório
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	>150	<150	<100	<50	<20
Bilirrubinas	<1,2	1,2 a 1,9	2,0 a 5,9	6,0 a 11,9	>12
Cardiovascular	PAM normal	PAM <70	Dopa <5 ou dobuta qq dose	Dopa >5 ou epi <0,1 ou nor <0,1	Dopa >15 ou epi >0,1 ou nor >0,1
Glasgow	15	13 a 14	10 a 12	6 a 9	<6
Creat ou DU	<1,2	1,2 a 1,9	2,0 a 3,4	3,5 a 4,9 ou <500ml/dia	>5,0 ou <200ml/dia

CHARLSON

1	IAM
	ICC
	Dç vascular periférica
	Dç cerebro-vascular
	Demência
	DPOC
	Dç do tecido conjuntivo
	Úlcera
	Dç crônica do fígado e cirrose
	DM sem complicação
2	Hemiplegia ou paraplegia
	Dç renal severa ou moderada
	DM com complicação
	Tumor
	Leucemia
3	Linfoma
	Dç do fígado severa ou moderada
6	Tumor maligno, metástase
	AIDS

AKIN

Estágio	Critério Creatinina Sérica	Critério Fluxo Urinário
1	Aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl ou aumento para $\geq 150\%$ a 200% (1,5x a 2x) do valor basal	< 0,5 ml/kg/h em > 6h
2	Aumento da creatinina sérica para > 200% a 300% (>2x a 3x) do valor basal	< 0,5 ml/kg/h em > 12h
3*	Aumento da creatinina sérica para > 300% (> 3x) do valor basal, ou creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dl com um aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dl	< 0,3 ml/kg/h em 24h, ou anúria por 12h

Lesão renal aguda é definida com uma redução abrupta (dentro de 48 horas) da função renal, atualmente definida com um aumento absoluto na creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl, um aumento percentual na creatinina sérica de $\geq 50\%$ (1,5x do valor basal), ou redução no fluxo urinário (registro de oligúria < 0,5 ml/kg/h em > 6h).

*Indivíduos que recebem terapia renal substitutiva são considerados em estágio 3 não importando o estágio em que eles se encontram no momento da terapia de reposição renal.

9 REFERÊNCIAS

1. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology*. 1990; 73(2):308-27.
2. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*. 2011; 112(6):1392-402.
3. Boyd O, Jackson N. How is risk defined in high-risk surgical patient management? *Crit Care*. 2005; 9(4):390-6.
4. Kirov MY, Kuzkov VV, Molnar Z. Perioperative haemodynamic therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16(4):384-92.
5. Geisen M, Rhodes A, Cecconi M. Less-invasive approaches to perioperative haemodynamic optimization. *Curr Opin Crit Care*. 2012; 18(4):377-84.
6. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care*. 2010; 14(4):R151.

7. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care*. 2010; 14(3):R118.
8. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, Grocott MP, Ahern A, Griggs K, Scott R, Hinds C, Rowan K; OPTIMISE Study Group. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014; 311(21):2181-90.
9. 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 [ISRCTN38797445]. *Crit Care*. 2005; 9(6):R687-93.
10. Ueno S, Tanabe G, Yamada H, Kusano C, Yoshidome S, Nuruki K, Yakamoto S, Aikou T. Response of patients with cirrhosis who have undergone partial hepatectomy to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. *Surgery*. 1998; 123(3):278-86.

11. McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ*. 2004; 329(7460):258.
12. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, Röhm KD, Suttner S. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care*. 2010; 14(1):R18.
13. Zhang J, Qiao H, He Z, Wang Y, Che X, Liang W. Intraoperative fluid management in open gastrointestinal surgery: goal-directed versus restrictive. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67(10):1149-55.
14. Van der Linden PJ, Dierick A, Wilmin S, Bellens B, De Hert SG. A randomized controlled trial comparing an intraoperative goal-directed strategy with routine clinical practice in patients undergoing peripheral arterial surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27(9):788-93.
15. Zheng H, Guo H, Ye JR, Chen L, Ma HP. Goal-directed fluid therapy in gastrointestinal surgery in older coronary heart disease patients: randomized trial. *World J Surg*. 2013; 37(12):2820-9.

16. Cecconi M, Fasano N, Langiano N, Divella M, Costa MG, Rhodes A, Della Rocca G. Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia. *Crit Care*. 2011; 15(3):R132.
17. Dumont F, Goéré D, Honoré C, Elias D. Abdominal surgical emergencies in patients with advanced cancer. *J Visc Surg*. 2015; 152(6 Suppl):S91-6.
18. Heilbrunn A, Allbritten FF. Cardiac output during the following surgical operations. *Ann Surg*. 1960; 152:197-210.
19. Shoemaker WC, Reinhard JM. Tissue perfusion defects in shock and trauma states. *Surg Gynecol Obstet*. 1973; 137(6):980-6.
20. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992; 102(1):208-15.
21. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013; 369(18):1726-34.
22. Vincent JL. Determination of oxygen delivery and consumption versus cardiac index and oxygen extraction ratio. *Crit Care Clin*. 1996; 12(4):995-1006.

23. Vincent JL, De Backer D. Oxygen uptake/oxygen supply dependency: fact or fiction? *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995; 107:229-37.
24. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40(12):1795-815.
25. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet.* 2007; 370(9585):415-26.
26. Torres Filho IP, Spiess BD, Pittman RN, Barbee RW, Ward KR. Experimental analysis of critical oxygen delivery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288(3):H1071-9.
27. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011; 1(1):1.
28. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, Kellum JA, Mythen MG, Shaw AD; ADQI XII Investigators Group. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014; 113(5):740-7.

29. Braunwald E. The stunned myocardium: newer insights into mechanisms and clinical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 100(2):310-1.
30. Ramsingh D, Alexander B, Cannesson M. Clinical review: Does it matter which hemodynamic monitoring system is used? *Crit Care.* 2013; 17(2):208.
31. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004; 350(22):2247-56.
32. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012; 367(20):1901-11.

-
33. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Sørensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012; 367(2):124-34.
 34. Peng ZY, Kellum JA. Perioperative fluids: a clear road ahead? *Curr Opin Crit Care*. 2013; 19(4):353-8.
 35. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370(15):1412-21.
 36. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, Preiser JC, Outin H, Troché G, Charpentier C, Trouillet JL, Kimmoun A, Forceville X, Darmon M, Lesur O, Reignier J, Abroug F, Berger P, Clec'h C, Cousson J, Thibault L, Chevret S; CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013; 310(17):1809-17.

-
37. Della Rocca G, Vetrugno L, Tripi G, Deana C, Barbariol F, Pompei L. Liberal or restricted fluid administration: are we ready for a proposal of a restricted intraoperative approach? *BMC Anesthesiol.* 2014; 14:62.
 38. Goldstein SL. Fluid management in acute kidney injury. *J Intensive Care Med.* 2014; 29(4):183-9.
 39. Raghunathan K, Shaw AD, Bagshaw SM. Fluids are drugs: type, dose and toxicity. *Curr Opin Crit Care.* 2013; 19(4):290-8.
 40. Benomar B, Ouattara A, Estagnasie P, Brusset A, Squara P. Fluid responsiveness predicted by noninvasive bioimpedance-based passive leg raise test. *Intensive Care Med.* 2010; 36(11):1875-81.
 41. McGee WT, Raghunathan K. Physiologic goal-directed therapy in the perioperative period: the volume prescription for high-risk patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27(6):1079-86.
 42. 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(9):1734-9.
 43. Monnet X, Teboul JL. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care.* 2013; 17(2):217.

44. Vincent JL, Pelosi P, Pearse R, Payen D, Perel A, Hoeft A, Romagnoli S, Ranieri VM, Ichai C, Forget P, Della Rocca G, Rhodes A. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit Care*. 2015; 19:224.
45. Mehta N, Fernandez-Bustamante A, Seres T. A review of intraoperative goal-directed therapy using arterial waveform analysis for assessment of cardiac output. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014:702964.
46. Guerin L, Monnet X, Teboul JL. Monitoring volume and fluid responsiveness: from static to dynamic indicators. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013; 27(2):177-85.
47. Cecconi M, Monge García MI, Gracia Romero M, Mellinghoff J, Caliandro F, Grounds RM, Rhodes A. The use of pulse pressure variation and stroke volume variation in spontaneously breathing patients to assess dynamic arterial elastance and to predict arterial pressure response to fluid administration. *Anesth Analg*. 2015; 120(1):76-84.
48. Mehta Y, Arora D. Newer methods of cardiac output monitoring. *World J Cardiol*. 2014; 6(9):1022-9.
49. Kiefer N, Hofer CK, Marx G, Geisen M, Giraud R, Siegenthaler N, Hoeft A, Bendjelid K, Rex S. Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters. *Crit Care*. 2012; 16(3):R98.

-
50. Monnet X, Anguel N, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2012; 108(4):615-22.
 51. Suehiro K, Tanaka K, Matsuura T, Funao T, Yamada T, Mori T, Nishikawa K. The Vigileo-FloTrac™ system: arterial waveform analysis for measuring cardiac output and predicting fluid responsiveness: a clinical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28(5):1361-74.
 52. Lamia B, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Clinical review: interpretation of arterial pressure wave in shock states. *Crit Care*. 2005; 9(6):601-6.
 53. Berton C, Cholley B. Equipment review: new techniques for cardiac output measurement--oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour analysis. *Crit Care*. 2002; 6(3):216-21.
 54. Schmid ER, Spahn DR, Tornic M. Reliability of a new generation transesophageal Doppler device for cardiac output monitoring. *Anesth Analg*. 1993; 77(5):971-9.
 55. Singer M, Clarke J, Bennett ED. Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler. *Crit Care Med*. 1989; 17(5):447-52.

-
56. Valtier B, Cholley BP, Belot JP, de la Coussaye JE, Mateo J, Payen DM. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(1):77-83.
 57. van Heerden PV, Baker S, Lim SI, Weidman C, Bulsara M. Clinical evaluation of the non-invasive cardiac output (NICO) monitor in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care*. 2000; 28(4):427-30.
 58. Imakiire N, Omae T, Matsunaga A, Sakata R, Kanmura Y. Can a NICO monitor substitute for thermodilution to measure cardiac output in patients with coexisting tricuspid regurgitation? *J Anesth*. 2010; 24(4):511-7.
 59. 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(6):1176-86.
 60. Schultz RJ, Whitfield GF, LaMura JJ, Raciti A, Krishnamurthy S. The role of physiologic monitoring in patients with fractures of the hip. *J Trauma*. 1985; 25(4):309-16.
 61. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Bishop MH, Abraham E. Sequence of physiologic patterns in surgical septic shock. *Crit Care Med*. 1993; 21(12):1876-89.

-
62. Boyd O, Grounds RM, 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(22):2699-707.
 63. Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, McManus E. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ*. 1999; 318(7191):1099-103.
 64. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ Jr, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*. 1996; 276(11):889-97.
 65. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M; Canadian Critical Care Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003; 348(1):5-14.
 66. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, Hamilton M, Rhodes A. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care*. 2013; 17(2):209.

-
67. Pestaña D, Espinosa E, Eden A, Nájera D, Collar L, Aldecoa C, Ball J, Grounds RM, Hamilton M, Rhodes A. Perioperative goal-directed hemodynamic optimization using noninvasive cardiac output monitoring in major abdominal surgery: a prospective, randomized, multicenter, pragmatic trial: POEMAS Study (PeriOperative goal-directed thErapy in Major Abdominal Surgery). *Anesth Analg*. 2014; 119(3):579-87.
68. Benes J, Giglio M, Brienza N, Michard F. The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014; 18(5):584.
69. Ackland GL, Iqbal S, Paredes LG, Toner A, Lyness C, Jenkins N, Bodger P5, Karmali S2, Whittle J2, Reyes A3, Singer M6, Hamilton M3, Cecconi M3, Pearse RM7, Mallett SV4, Omar RZ8; POM-O (PostOperative Morbidity-Oxygen delivery) study group. Individualised oxygen delivery targeted haemodynamic therapy in high-risk surgical patients: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, mechanistic trial. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(1):33-41.
70. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, Davies A, Delaney A, Harrison DA, Holdgate A, Howe B, Huang DT, Iwashyna T, Kellum JA, Peake SL, Pike F, Reade MC, Rowan KM, Singer M, Webb SA, Weissfeld LA, Yealy DM, Young JD. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators. *Intensive Care Med*. 2015; 41(9):1549-60.

-
71. PRISM Investigators. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 21. doi: 10.1056/NEJMoa1701380. [Epub ahead of print].
 72. Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, Lakshmy, Kiran U. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann Card Anaesth*. 2008; 11(1):27-34.
 73. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342(18):1301-8.
 74. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984; 2(3):187-93.
 75. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6):649-55.
 76. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5):373-83.

-
77. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Infarction JEAATFFtRoM. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(22):2173-95.
78. Massé L, Antonacci M. Low cardiac output syndrome: identification and management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2005; 17(4):375-83, x.
79. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006; 113(11):e463-654.
80. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2010; 363(3):266-74.

81. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Comporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012; 307(23):2526-33.
82. Saver JL. Proposal for a universal definition of cerebral infarction. *Stroke*. 2008; 39(11):3110-5.
83. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988; 16(3):128-40.
84. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41(2):580-637.
85. Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 138(6):1370-6.

-
86. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240(2):205-13.
 87. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7):e1000097.
 88. Higgins JPT, Green S (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <<http://handbook.cochrane.org>>. Acesso em 5 fev 2017.
 89. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343:d5928.
 90. Gómez-Coronado VJ, Marcos MR, Perez D, Mata JAF. Hemodynamic optimization and morbimortality after heart surgery. *Med Intensiva.* 2001; 25(8):297-302.
 91. Pölönen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2000; 90(5):1052-9.

-
92. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 371(16):1496-506.

 93. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K; Optimisation Systematic Review Steering Group.. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth*. 2013; 111(4):535-48.

 94. Ripollés J, Espinosa A, Martínez-Hurtado E, Abad-Gurumeta A, Casans-Francés R, Fernández-Pérez C, López-Timoneda F, Calvo-Vecino JM; EAR Group (Evidence Anesthesia Review Group). Intraoperative goal directed hemodynamic therapy in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Anesthesiol*. 2016; 66(5):513-28.

 95. Ripollés-Melchor J, Espinosa Á, Martínez-Hurtado E, Abad-Gurumeta A, Casans-Francés R, Fernández-Pérez C, López-Timoneda F, Calvo-Vecino JM. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016; 28:105-15.

96. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1368-77.