Eduardo Atsushi Osawa

**Estudo randomizado para avaliação
da terapia guiada por metas em
cirurgia cardíaca de alto risco**

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

Programa de Anestesiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Osawa, Eduardo Atsushi

Estudo randomizado para avaliação da terapia guiada por metas em
cirurgia cardíaca de alto risco / Eduardo Atsushi Osawa. -- São Paulo, 2015.

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

Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

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

USP/FM/DBD-410/15

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. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Jorge Osawa e Natalina Nao Kitanishi Osawa, pelo amor, educação e valores ensinados que determinaram a formação do meu caráter.

Ao meu irmão, Mauricio Susumu Osawa, pelo incentivo e amizade que foram essenciais para manter a minha motivação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e força de vontade para buscar e superar os desafios de minha vida.

Aos pacientes, principal finalidade deste estudo e razão para prosseguir o sacerdócio de cuidar do próximo.

À Professora Dra Ludhmila Abrahão Hajjar, minha orientadora, pela oportunidade e confiança, e sobretudo pela amizade e lealdade construídos nesses anos de trabalho e estudo.

Aos meus amigos, Dra Clarice Hyesuk Lee Park, Dra Rosana Ely Nakamura, Dra Gisele Queiroz de Oliveira, Dr Juliano Pinheiro de Almeida, Dr Rafael Alves Franco, Dr Fabricio Sanchez Bergamin, Dra Marcia Sundin Dias, Dr André Cleriston José dos Santos, Dra Kelly Fernanda Pereira e Silva e Dr Thiago Midlej Brito, pela compreensão, incentivo e apoio nos momentos difíceis.

Aos meus companheiros de trabalho, Dr Renato Rosa Melo, Dra Aretusa Chediak Roquim, Dra Maria Alice Gaiane, Dra Dayenne Souza, Dra Adriely Rezende, Dra Thalita Sereni, Dr Matheus Mourão, Dr José Lima e Dra Vanessa Alves Guimarães, pela dedicação de trabalho marcante que torna única a Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do InCor.

À Julia Tizue Fukushima, pelo brilhante trabalho estatístico, pela amizade, inteligência e dedicação na condução dos estudos clínicos.

À Professora Dra Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, pela oportunidade e pelo exemplo de dedicação à Medicina.

Às enfermeiras Priscilla Mendes, Tatiana Bruno e Suéllen Menezes e à acadêmica Brunna Pileggi, pela dedicação ímpar na coleta de dados.

Às enfermeiras de pesquisa Ligia Camara, Suely Zeferino, Jaquelline Jardim e Claudia Pereira, Sra Marcia França e Sr Marco Antonio Santos, pela competência e auxílio administrativo na condução do estudo.

Ao Professor Dr Waldir Eduardo Garcia (in memorian), por ter sido um exemplo inigualável de bondade e humildade para os acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Londrina.

Aos cirurgiões e anesthesiologistas do Instituto do Coração, pelo esforço e competência em prover cuidados perioperatórios de excelência.

Aos profissionais da Enfermagem e Fisioterapia da Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do InCor, pela dedicação insuperável no cuidado ao paciente crítico.

Aos meus amigos de turma do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Londrina e da residência médica em Cardiologia do InCor/FMUSP, por todos os momentos de descontração e companheirismo.

Ao InCor, instituição que me acolheu desde o início da minha residência e que me orgulha por possibilitar o exercício da Medicina Intensiva de uma forma digna.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. Aspectos fisiológicos da oferta de oxigênio	3
2.2. Racional da terapia hemodinâmica no perioperatório	5
2.3. Metas hemodinâmicas	7
2.3.1. Pressão arterial.....	7
2.3.2. Pressão venosa central	8
2.3.3. Débito cardíaco.....	8
2.3.4. Variáveis dinâmicas - delta PP, VVS e elevação passiva das pernas 11	
2.4. Impacto da terapia guiada por metas (TGM).....	14
2.5. Terapia guiada por metas em cirurgia cardíaca	17
3. OBJETIVOS	20
3.1. Objetivo primário:.....	20
3.2. Objetivos secundários:	20
4. MÉTODOS	22
4.1. Desenho do estudo e estratégias de tratamento	22
4.2. Critérios de inclusão.....	26
4.3. Critérios de exclusão.....	27
4.4. Pacientes	27
4.5. Procedimento cirúrgico e admissão na Unidade de Terapia Intensiva	29
4.6. Instrumento de coleta de dados	31
4.7. Definição das complicações clínicas	32
4.8. Revisão sistemática e metanálise	34
4.9. Análise estatística	35
5. Resultados	37
5.1. População do estudo.....	37
5.2. Intervenção	41
5.3. Desfechos	42
5.4. Revisão sistemática e metanálise	52
6. Discussão.....	55
7. Conclusões	61
8. Referências bibliográficas	62
Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	

Apêndice B - Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

Apêndice C - Instrumento de coleta de dados

Lista de abreviaturas e siglas

AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AMP cíclico	Adenosina 3'5-monofosfato cíclico
CAM-ICU	<i>Confusion Assessment Method in the Intensive Care Unit</i>
CaO ₂	Conteúdo arterial de oxigênio
CAP	Cateter de artéria pulmonar
CEC	Circulação extracorpórea
CK-MB	Fração MB da creatinofosfoquinase
DC	Débito cardíaco
Delta PP	Variação da pressão de pulso
DO ₂ crit	Oferta crítica de oxigênio
DO ₂	Oferta de oxigênio
EuroSCORE	<i>European system for cardiac operative risk</i>
FC	Frequência cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
g	Grama
GMP cíclico	Guanosina 3'5'-monofosfato cíclico
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IC	Índice cardíaco
IQ 25-75%	Intervalo interquartil 25 - 75%
Kg	Quilograma
m	Metro
μg	Micrograma
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmol	Milimol
O ₂ ER	Taxa de extração de oxigênio
PAM	Pressão arterial média

PAS	Pressão arterial sistólica
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PVC	Pressão venosa central
PvO ₂	Pressão venosa de oxigênio
RM	Revascularização do miocárdio
s	Segundo
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SOFA score	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i> score
SvcO ₂	Saturação venosa central de oxigênio
TCA	Tempo de coagulação ativada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGM	Terapia guiada por metas
U	Unidade
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VO ₂	Consumo de oxigênio
VSI	Volume sistólico indexado
VTI	Integral velocidade-tempo
VVS	Variação de volume sistólico

Lista de tabelas

Tabela 1.	Estudos randomizados de terapia guiada por metas em cirurgia cardíaca	19
Tabela 2.	Características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais) dos pacientes	38
Tabela 3.	Características intra-operatórias dos pacientes	40
Tabela 4:	Intervenções hemodinâmicas realizadas nas primeiras 8 horas de pós-operatório de cirurgia cardíaca	41
Tabela 5.	Incidência do evento combinado de óbito em 30 dias e/ou complicações graves	43
Tabela 6.	Incidência dos desfechos secundários	47
Tabela 7.	Médias e desvios padrão das variáveis de perfusão nas primeiras 24 horas de pós-operatório	49
Tabela 8.	Médias e desvios padrão das variáveis de perfusão nos primeiros 3 dias de admissão na UTI	50
Tabela 9	Características dos 6 estudos clínicos randomizados incluídos na metanálise	53

Lista de figuras

Figura 1.	Curvas da oferta e consumo de oxigênio no doente crítico	4
Figura 2.	Exemplos de monitores hemodinâmicos de leitura de débito cardíaco	11
Figura 3.	Algoritmo de ressuscitação hemodinâmica do grupo TGM	25
Figura 4	Fluxograma do estudo	28
Figura 5.	Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos do desfecho primário em 30 dias	44
Figura 6.	Proporção de pacientes com 0, 1 e 2 ou mais complicações	46
Figura 7.	Medianas e intervalos interquartis (25%-75%) dos tempos de internação na UTI e hospitalar	48
Figura 8.	Medianas e intervalos interquartis (25%-75%) do escore SOFA do 1º ao 3º dia de pós-operatório	51
Figura 9.	<i>Odds ratio</i> para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações	54
Figura 10.	Efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre o tempo de internação hospitalar	54
Figura 11.	<i>Odds ratio</i> para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a mortalidade	54

RESUMO

Osawa EA. *Estudo randomizado para avaliação da terapia guiada por metas em cirurgia cardíaca de alto risco* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da terapia guiada por metas (TGM) sobre desfechos em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca. **Métodos:** Estudo prospectivo randomizado que avaliou 126 pacientes submetidos às cirurgias de revascularização do miocárdio ou valvar internados na Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica (UTI) do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pacientes foram randomizados para um algoritmo de terapia guiada por metas (grupo TGM, n=62) ou grupo controle (n=64). No grupo TGM, um índice cardíaco superior a 3 L/min/m² foi utilizado como alvo através de fluidos, inotrópicos e transfusão de concentrado de hemácias, com início após desmame da circulação extracorpórea e com término após 8 horas de admissão na UTI. **Resultados:** O desfecho primário foi um composto de mortalidade e complicações maiores em 30 dias. Os pacientes do grupo TGM receberam maior volume (mediana e intervalo interquartílico) de fluidos em relação ao grupo controle [1000 (625 - 1500) vs. 500 (500 - 1000) mL (P<0,001)], e não houve diferença na administração de inotrópicos ou hemotransfusão. A incidência do desfecho primário foi menor no grupo TGM (27,4 vs. 45,3%, p=0,037). O grupo TGM apresentou menor incidência de infecção (12,9 vs. 29,7%, P=0,002) síndrome do baixo débito cardíaco (6,5 vs. 26,6%, P=0,002). Foram também observados

menor dose acumulada de dobutamina (12 vs. 19 mg/Kg, $P=0,003$), menor tempo de internação na UTI (3 [3-4] vs. 5 [4-7] dias; $P<0,001$) e no hospital (9 [8-16] vs. 12 [9-22] dias, $P=0,049$) no grupo TGM comparado ao grupo controle. Não houve diferença nas taxas de mortalidade em 30 dias. (4,8% vs. 9,4%, respectivamente; $P = 0,492$). Conclusão: A estratégia de terapia guiada por metas através de fluidos, inotrópicos e transfusão sanguínea reduziu a incidência de complicações maiores em 30 dias em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca.

Descritores: cirurgia torácica; ressuscitação; hemodinâmica; estudos prospectivos; terapia guiada por metas; complicações pós-operatórias.

ClinicalTrials.gov number: NCT01470976

ABSTRACT

Osawa EA. *A randomized controlled trial to evaluate goal directed therapy in high-risk patients undergoing cardiac surgery* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, SP (Brazil); 2015.

Introduction: The objective of the study was to evaluate the effects of goal-directed therapy on outcomes in high-risk patients undergoing cardiac surgery.

Methods: A prospective randomized controlled trial that evaluated 126 patients undergoing coronary artery bypass or valve repair in a Surgical Intensive Care Unit (ICU) of the Heart Institute/Faculty of Medicine of University of Sao Paulo.

Patients were randomized to a cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm (GDT group, n=62) or to usual care (n=64). In the GDT arm, a cardiac index of greater than 3 L/min/m² was targeted with intravenous fluids, inotropes and red blood cell transfusion starting from cardiopulmonary bypass and ending

eight hours after arrival to the ICU. Results: The primary outcome was a composite endpoint of 30-day mortality and major postoperative complications.

Patients from the GDT group received a greater median (interquartile range) volume of intra-venous fluids than the usual care group [1000 (625 - 1500) vs. 500 (500 - 1000) mL (P<0.001)], with no differences in the administration of

either inotropes or red blood cell transfusions. The primary outcome was reduced in the GDT group (27.4 vs. 45.3%, p=0.037). The GDT group had a lower incidence of infection (12.9 vs. 29.7%, P=0.002) and low cardiac output syndrome (6.5 vs. 26.6%, P=0.002). We also observed lower ICU cumulative

dosage of dobutamine (12 vs. 19 mg/Kg, P=0.003) and a shorter ICU (3 [3-4]

vs. 5 [4-7] days; $P < 0.001$) and hospital length of stay (9 [8-16] vs. 12 [9-22] days, $P = 0.049$) in the GDT compared to the usual care group. There were no differences in 30-day mortality rates (4.8% vs. 9.4%, respectively; $P = 0.492$).
Conclusions: Goal directed therapy using fluids, inotropes and blood transfusion reduced 30-day major complications in high-risk patients undergoing cardiac surgery.

Descriptors: thoracic surgery; resuscitation; hemodynamics; prospective studies; goal directed therapy; postoperative complications.

ClinicalTrials.gov number: NCT01470976

1. INTRODUÇÃO

A cirurgia cardíaca é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados em todo o mundo, sendo registrados em torno de 6 milhões de casos anualmente.(1) Muitos avanços ocorreram nas últimas décadas, relacionados à técnica cirúrgica, à proteção miocárdica e aos cuidados intensivos pós-operatórios, permitindo redução significativa das taxas de mortalidade.(2) Entretanto, com o envelhecimento da população e com a maior disponibilidade de intervenções terapêuticas, uma população cada vez mais idosa e portadora de múltiplas comorbidades é submetida a cirurgia cardíaca.(3) Há um grupo de pacientes denominado de alto risco para a cirurgia cardíaca, que evoluem com maior taxa de complicações, maior tempo de permanência hospitalar e aumento considerável nos custos. Nesse grupo incluem-se os pacientes idosos, os pacientes com reserva cardiopulmonar diminuída e os portadores de EuroSCORE elevado. (4, 5)

As principais complicações da cirurgia cardíaca são decorrentes de baixo débito cardíaco e resposta inflamatória sistêmica. Ambos são responsáveis pela ocorrência de disóxia tecidual, disfunção orgânica e mortalidade. Nos últimos anos, muitos autores têm demonstrado que o uso de terapia de otimização hemodinâmica baseada em metas no período perioperatório pode reduzir a incidência de morbidade e de mortalidade.(6) Esses estudos foram realizados com maior frequência em ambientes de cirurgia abdominal, cirurgia vascular e trauma. No perioperatório de cirurgia

cardíaca, há poucos estudos que demonstram a eficácia de um protocolo de monitorização hemodinâmica na redução de complicações. Uma metanálise recente de 5 estudos demonstrou que o uso preemptivo da terapia guiada por metas reduziu taxa de complicações e tempo de internação hospitalar.(7)

O objetivo do nosso estudo é avaliar de forma prospectiva, randomizada e controlada a eficácia de uma terapia guiada por metas (TGM) comparada ao suporte hemodinâmico convencional na redução de complicações clínicas em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Aspectos fisiológicos da oferta de oxigênio

O oxigênio é um substrato necessário para o metabolismo aeróbico na mitocôndria. Como o oxigênio não pode ser estocado, uma das funções primordiais do sistema cardiovascular é suprir os tecidos com oxigênio. Esta oferta deve ser adequada à demanda tecidual, caso contrário ocorrerão inflamação e disfunção orgânica.

O conceito de oferta crítica de oxigênio (DO_2 crit) é importante para compreender o choque no âmbito celular e o impacto da terapêutica hemodinâmica na perfusão tecidual. A oferta de oxigênio (DO_2) é definida como o produto do débito cardíaco (DC) pelo conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2). Em repouso e sob condições normais, o DO_2 excede a soma do consumo de todos os órgãos (VO_2) de três a cinco vezes. A taxa de extração de oxigênio (OER) corresponde à relação entre o VO_2 e o DO_2 e seu valor normal varia de 20 a 30%.⁽⁸⁾

Quando ocorre uma redução da oferta de oxigênio, a taxa de extração aumenta a fim de manter o metabolismo aeróbico. Entretanto, quando o DO_2 é reduzido abaixo de um limiar crítico com o aumento progressivo da taxa de extração, atinge-se o ponto do DO_2 crítico e, a partir deste momento, a oferta de oxigênio torna-se fluxo-dependente. Ou seja, a cada redução de DO_2 haverá uma diminuição concomitante de VO_2 e, conseqüentemente, a instalação de um metabolismo anaeróbico com glicose anaeróbia, produção de lactato e

acidose metabólica (Figura 1). (9, 10) O DO_2 crítico auxilia na definição do conceito de choque e a sua identificação no contexto clínico representa um dos maiores desafios da medicina crítica moderna.

A hipóxia tecidual pode levar a ativação do endotélio devido a redução dos níveis de AMP cíclico (adenosina 3'5'-monofosfato cíclico) e GMP cíclico (guanosina 3'5'-monofosfato cíclico). A consequência é a perda da função de barreira com aumento da permeabilidade capilar e edema tecidual. Ocorre liberação de citocinas inflamatórias como interleucinas 1 e 8 bem como ativação leucocitária, ativação da cascata do complemento, resultando em disfunção orgânica e mortalidade.(11)

Figura 1. Curvas da oferta e consumo de oxigênio no doente crítico em que se representa o DO_2 crítico, ponto a partir do qual o consumo torna-se dependente da demanda de oxigênio.

2.2. Racional da terapia hemodinâmica no perioperatório

A terapia hemodinâmica consiste na medida intermitente ou contínua de parâmetros do sistema cardiovascular acoplada a um protocolo de tratamento. O objetivo primordial da terapia hemodinâmica no ambiente perioperatório consiste em assegurar uma perfusão tecidual otimizada e oferta de oxigênio enquanto se mantém uma pressão arterial média adequada.(12)

A intervenção hemodinâmica no perioperatório apresenta a vantagem de se prever com maior precisão o momento do insulto orgânico quando comparado a outros cenários clínicos. O trauma cirúrgico ocorre em um horário agendado, porém a identificação da deflagração dos efeitos adversos da resposta inflamatória através dos métodos de avaliação de perfusão tecidual disponíveis na prática clínica é desafiadora. Em cirurgia cardíaca, alterações laboratoriais de métodos como saturação venosa central de oxigênio, lactato e excesso de bases pouco exprimem o real desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio visto que muitos fatores podem alterar estes parâmetros tais como resposta inflamatória, injúria de isquemia-reperfusão, circulação extracorpórea, pinçamento aórtico e cardioplegia. Dessa forma, a utilização de parâmetros de fluxo para guiar uma terapêutica hemodinâmica perioperatória parece configurar uma estratégia mais vantajosa em relação ao uso de parâmetros de perfusão. Outro ponto importante consiste na estratificação de risco pré-operatório baseada em dados como comorbidades, estado funcional do paciente e tipo de cirurgia a fim de adequar o planejamento anestésico e promover ações para controle da magnitude do trauma cirúrgico. O resultado desta equação permite prever a intensidade do insulto e os efeitos sobre a

hemodinâmica e, assim, orientar a escolha da técnica de monitorização hemodinâmica apropriada para a obtenção de dados acurados.

O conceito de otimização hemodinâmica perioperatória foi desenvolvido por Shoemaker no início da década de 80 e acompanhou o advento do cateter de artéria pulmonar.(13) Foi observado que pacientes que não sobreviveram após uma cirurgia apresentaram menor oferta e consumo de oxigênio (DO_2 e VO_2) em relação aos sobreviventes. Isto gerou a hipótese da mortalidade perioperatória estar relacionada a uma reserva fisiológica diminuída para lidar com os requerimentos metabólicos do período perioperatório. Esta estratégia foi aplicada em pacientes de alto risco de acordo com sua condição clínica de base (doença renal, cardiovascular, cerebral, hepática ou respiratória, desnutrição, idade > 70 anos, choque, sepse, abdome agudo) e com o tipo de cirurgia (cirurgia cardíaca ou de aorta, cirurgias hepáticas ou abdominais extensas).(14)

Nas últimas décadas, o conceito foi mantido, e houve um progresso das ferramentas de monitorização hemodinâmica, dentre elas citam-se as medidas não invasivas do débito cardíaco, as variáveis dinâmicas de avaliação da volemia e a ecocardiografia. De maneira geral, independente da ferramenta escolhida, os protocolos de ressuscitação no paciente crítico devem buscar a identificação e a correção da hipóxia tecidual. Os monitores atualmente disponíveis na prática clínica não são capazes de fornecer uma informação precisa a respeito de disóxia em nível local ou celular. Dessa forma, dispõem-se atualmente de variáveis globais cuja interpretação é extrapolada a fim de proporcionar uma estimativa da probabilidade de hipoperfusão tissular e estes

dados são analisados em conjunto com o exame clínico e o histórico do paciente para a tomada de uma decisão.

Além de informações sobre como o sistema cardiovascular responde a uma injúria, a monitorização hemodinâmica funcional prevê também a avaliação da resposta a uma intervenção terapêutica. O ganho de oferta de oxigênio após determinada intervenção constitui um parâmetro que define responsividade a esta terapêutica. De maneira interessante, é possível titular a intensidade das intervenções e prevenir o efeito da oferta supranormal de oxigênio que em algumas situações pode ser deletéria.

2.3. Metas hemodinâmicas

2.3.1. Pressão arterial

A medida não-invasiva da pressão é um dos procedimentos mais realizados na medicina. Entretanto, a medida invasiva da pressão arterial é essencial em pacientes hemodinamicamente instáveis por permitir uma vigilância contínua do seu valor. Um valor normal da pressão arterial não denota estabilidade hemodinâmica. A pressão arterial média é a que melhor se aproxima da pressão de perfusão tecidual, porém não há um valor de corte que define uma pressão de perfusão adequada em cada órgão.⁽¹⁵⁾ Cada sistema tende a autorregular seu fluxo sanguíneo de tal forma que este se mantenha constante em níveis variados de pressão arterial, desde que a taxa metabólica fique inalterada.

2.3.2. Pressão venosa central

A pressão venosa central (PVC) é a pressão intravascular das veias torácicas, medida em relação a pressão atmosférica. É medida na junção da veia cava superior com o átrio direito e fornece a estimativa da pressão do átrio direito.

A PVC é influenciada pelo volume de sangue no compartimento venoso e também pela complacência do vaso. No passado, constituía uma ferramenta de estimativa de pré-carga. No entanto, limitações relacionadas à coexistência de fatores que interferem na sua leitura tais como disfunção de valva tricúspide, alterações da complacência do ventrículo direito, arritmias e pressão positiva intratorácica, tornaram este método pouco confiável em estimar a volemia, o volume sistólico e a resposta a uma prova de fluido. Apesar de diretrizes internacionais indicarem este parâmetro como meta de ressuscitação,(16) não existe definição sobre o limiar de PVC abaixo do qual o paciente pode ser responsivo a fluido.(17)

2.3.3. Débito cardíaco

O débito cardíaco representa o principal determinante do transporte de oxigênio aos tecidos e o seu valor aumenta quanto maior a demanda metabólica tecidual. É calculado pelo produto do volume sistólico (VS) pela frequência cardíaca (FC) e o seu valor normal é de 5 a 6 litros por minuto.

A monitorização do débito cardíaco representa uma prática padronizada para assegurar oxigenação tecidual e foi tradicionalmente acoplado ao uso do

cateter de artéria pulmonar (CAP).(18) O primeiro cateter foi introduzido por Swan e Ganz em 1970 e visou obter uma visão geral da pré-carga, contratilidade e pós-carga. O CAP foi a técnica padrão para a medida do débito cardíaco por mais de 20 anos e suas complicações são bem descritas. O uso da termodiluição com medida intermitente baseia-se no princípio de Stewart-Hamilton e é considerada a monitorização de referência com os quais outros monitores são comparados. Durante estes anos, muitos avanços ocorreram incluindo a técnica de termodiluição, cálculo das pressões intravasculares e medida da saturação venosa mista de oxigênio.

Recentemente, o valor do CAP foi questionado por alguns estudos e sugeriu-se que o seu uso pode ser desnecessário e até mesmo deletério.(19-23) Este achado, em conjunto com a disponibilidade de monitores minimamente invasivos, contribuiu para a redução do seu uso em todo o mundo.

Dentre os monitores minimamente invasivos, a análise do contorno de pulso é a técnica mais difundida. O conceito começou a ser empregado em 1904, quando Erlanger e Hooker propuseram uma correlação entre volume sistólico e mudança da pressão arterial e sugeriram uma correlação entre débito cardíaco e contorno do pulso arterial.(24) O formato da onda de pressão arterial é afetado pela interação entre o volume sistólico e a complacência vascular, impedância aórtica e resistência vascular periférica. Para uma medida acurada do débito cardíaco, é necessário um sinal adequado da onda de pressão arterial e ausência de arritmias. As principais contra-indicações são o

uso do balão intra-aórtico, insuficiência aórtica e situações de extrema vasoconstrição.

Alguns fatores devem ser considerados para a implantação desta técnica na prática clínica. A complacência da aorta não obedece a uma relação linear entre pressão e volume e é necessária uma correção para esta não-linearidade. Um segundo ponto refere-se à reflexão da onda de pulso. A pressão de pulso é composta pela onda de pressão incidente ejetada do coração e pela onda de pressão refletida da periferia. A onda refletida varia conforme a idade e proximidade com aorta. Para o cálculo apropriado do volume sistólico, essas duas ondas devem ser reconhecidas e separadas.

Alguns representantes da indústria desenvolveram sistemas para medir o volume sistólico a partir da técnica da análise de pressão de pulso. (Figura 2) A maioria dos dispositivos realiza o cálculo do volume sistólico pela área abaixo do segmento sistólico da curva. O monitor *LiDCO* realiza este cálculo batimento a batimento pela análise da força da primeira harmônica da onda de pressão arterial e apresenta a tecnologia de calibração de acordo com as características individuais de cada paciente.(25)

A terceira técnica de medida do débito cardíaco consiste no *Doppler* esofágico. Através de uma sonda posicionada no esôfago, obtém-se a velocidade das hemácias que percorrem a aorta descendente. Este valor é convertido em fluxo através de um algoritmo que assume o diâmetro da aorta associado a fatores como idade, sexo, peso e altura. Assim são obtidos os valores do volume sistólico e do débito cardíaco batimento a batimento que parecem ter correlação com as medidas de termodiluição.(26-29)

Figura 2. Exemplos de monitores hemodinâmicos de leitura de débito cardíaco. Monitorização invasiva: A) Cateter de artéria pulmonar. B) Monitor de leitura do débito cardíaco pelo CAP (Vigilance, Edwards LifeSciences, Irvine, EUA). Monitorização minimamente invasiva por análise da pressão de pulso: C) FloTrac/Vigileo (Edwards LifeSciences, Irvine, EUA), D) LiDCOrapid (LiDCO Ltd, Londres, Reino Unido). Monitores minimamente invasivos por análise de pressão de pulso e calibração por termodiluição transpulmonar: E) EV 1000/VolumeView (Edwards LifeSciences, Irvine, EUA), F) PiCCOplus (Pulsion Medical Systems, Munique, Alemanha).

2.3.4. Variáveis dinâmicas - delta PP, VVS e elevação passiva das pernas

O manejo adequado da volemia é um dos pilares da otimização hemodinâmica e constitui um desafio no perioperatório de cirurgia cardíaca.

Pacientes que apresentam uma resposta positiva à infusão de fluidos encontram-se na porção ascendente da curva de *Frank-Starling* e muitos estudos buscaram determinar variáveis que melhor refletissem esta condição. Nas últimas décadas, alguns estudos avaliaram a capacidade de variáveis estáticas de pressões de enchimento como, por exemplo, pressão venosa central, pressão ocluída de artéria pulmonar e volumes diastólicos finais ventriculares, em prever responsividade a fluidos e resultaram em baixa correlação.(17, 30, 31)

Neste contexto, surgiram métodos dinâmicos de avaliação da volemia que incorporaram a interação entre a ventilação mecânica e o volume sistólico e configuraram uma ferramenta importante na monitorização hemodinâmica, especialmente no intraoperatório. O racional destes métodos é que o efeito hemodinâmico imediato do aumento da pressão intratorácica é a queda transitória do retorno venoso. Esta queda leva a redução do volume sistólico do ventrículo direito e, após alguns batimentos, há uma redução do volume sistólico do ventrículo esquerdo. Além disso, o aumento da pressão intratorácica acarreta elevação do volume sistólico do ventrículo esquerdo devido à compressão do volume sanguíneo pulmonar em direção ao átrio esquerdo associado a redução da pressão transmural aórtica. Um ciclo de ventilação mecânica normalmente induz uma mudança bifásica da ejeção do ventrículo esquerdo, composta pelo aumento do volume ejetado na fase inspiratória acompanhado por uma queda na fase expiratória. Em condições de hipovolemia, esta queda é mais proeminente e representa um marcador de responsividade a fluidos. As técnicas desenvolvidas a partir deste conceito

foram a variação do volume sistólico (VVS) e o delta PP (delta pressão de pulso) e os estudos em cirurgia demonstraram boa predição de resposta a fluidos num valor de corte superior a 13%.(32-38)

Entretanto, estas técnicas apresentam como principais limitações a necessidade de ventilação mecânica com sedação suficiente para não haver ciclos espontâneos ou assistidos, volume corrente de 8mL/Kg e ausência de arritmias. Tais limitações dificultam sua aplicação rotineira no pós-operatório, visto que habitualmente a sedação é suspensa e busca-se a extubação precoce. Nesse sentido, outros parâmetros funcionais podem ser utilizados em pacientes que não preenchem estes critérios tais como variação respiratória da veia cava inferior, velocidade do fluxo sanguíneo na aorta pelo *Doppler* esofágico e da integral velocidade-tempo (VTI).(39)

Outro método proposto para avaliação de responsividade em pacientes sob ventilação espontânea é denominado elevação passiva das pernas. A elevação dos membros inferiores transfere o sangue dos membros inferiores em direção ao compartimento intratorácico, de forma a aumentar a pré-carga e desafiar a curva de *Frank-Starling*. A principal vantagem desta técnica é evitar a infusão desnecessária de fluidos na vigência de um teste negativo. O efeito hemodinâmico máximo ocorre dentro do primeiro minuto da elevação das pernas e avalia-se o débito cardíaco ou volume sistólico por algum método que registre tais variáveis em tempo real. O aumento superior a 10% em resposta à elevação dos membros mostrou-se um preditor acurado de responsividade a fluidos.(40-43)

2.4. Impacto da terapia guiada por metas (TGM)

Existe um número considerável de evidências que demonstra os benefícios da terapia guiada por metas em pacientes de alto risco no ambiente perioperatório. A terapia guiada por metas utiliza tipicamente um instrumento de monitorização que avalia continuamente a performance cardiovascular e, através de um número de instruções protocoladas, fluidos e agentes vasoativos são titulados para otimizar a oferta de oxigênio. O papel central desta estratégia não se determina pela presença do monitor hemodinâmico, mas pela forma com que as informações trazidas pelo monitor promovem otimização do cuidado perioperatório. O primeiro estudo prospectivo e controlado foi realizado por Shoemaker em 1988 e demonstrou redução de mortalidade através de uma intervenção dirigida a manter parâmetros supranormais (índice cardíaco $> 4,5$ L/min/m², $VO_2 > 170$ mL/min/m², $DO_2 > 600$ mL/min/m²) quando comparada ao tratamento convencional.(14) Este estudo representou um marco do conceito de otimização hemodinâmica supranormal. Em 1993, Boyd conduziu um estudo randomizado e controlado em que os mesmos parâmetros foram atingidos antes e após a cirurgia através da suplementação de oxigênio, fluidos e hemoderivados.(44) Foi observada uma redução da mortalidade de 75% associada a menor taxa de complicações. Outro estudo buscou uma meta de $DO_2I > 600$ mL/min/m², hemoglobina > 11 g/dL e pressão de oclusão de artéria pulmonar > 12 mmHg no pré-operatório e demonstrou uma redução de mortalidade hospitalar, complicações e tempo de internação.(45)

Nos últimos anos, muitos estudos realizados no ambiente perioperatório, especialmente em cirurgias abdominais, demonstraram um efeito benéfico da

terapia guiada por metas em reduzir tempo de internação hospitalar, disfunções orgânicas e complicações pós-operatórias.(14, 20, 45-56) Tais benefícios parecem estar relacionados a melhora do fluxo microvascular e da oxigenação tecidual.(57) Os achados de otimização da oferta de oxigênio através da terapia guiada por metas foram também publicados em várias metanálises de Kern e Shoemaker, Poeze e do grupo Cochrane.(58-61)

Algumas controvérsias tornaram a terapia guiada por metas uma prática não tão difundida, como foi evidenciado em um estudo em que a maioria dos anesthesiologistas norte-americanos e europeus não seguiram protocolos de otimização hemodinâmica em cirurgias de alto risco.(62) Uma vez que os estudos iniciais utilizaram o CAP, a partir do momento em que esta ferramenta começou a ser questionada, as terapias associadas a ela também foram debatidas. Além disso, outras evidências conflitantes surgiram, a maior e mais controversa foi publicada por Sandham.(20) Estudos realizados em outras populações demonstraram um efeito neutro da TGM possivelmente por variações individuais do DO_2 crítico e do limiar anaeróbio.(63, 64) A extrapolação dos resultados destes estudos foi outro fator que dificultou a difusão da implementação da TGM no contexto perioperatório.

Além do debate acadêmico relacionado aos potenciais benefícios da TGM, outros obstáculos são a limitação de recursos e os custos adicionais de aquisição e manutenção de novos dispositivos tecnológicos. Considerando os elevados gastos em saúde pública associados à transição demográfica, há uma demanda cada vez maior de alocação racional de recursos. Um estudo recente demonstrou que a implementação da TGM esteve associada a um

benefício de sobrevida e redução de custo de 2.631,77 libras por paciente e 2.134,86 libras por sobrevivente hospitalar.(65) A redução do custo foi atingida primariamente por redução do tempo de internação hospitalar e complicações no grupo TGM. Apesar dos estudos terem sido realizados em uma época que os monitores hemodinâmicos eram mais caros e menos disponíveis e, considerando-se a evolução dos cuidados perioperatórios nos últimos anos, houve uma demonstração de maior custo-efetividade da TGM.(66, 67)

Recentemente, um estudo randomizado multicêntrico investigou o impacto da TGM em 734 pacientes de alto risco com idade maior ou igual a 50 anos submetidos a cirurgia gastrointestinal em 17 hospitais do Reino Unido. Neste estudo, não se demonstrou redução do desfecho combinado de complicações e mortalidade em 30 dias,(68) entretanto, a análise destes dados em uma metanálise de 38 estudos que totalizaram 6595 pacientes revelou uma redução da taxa de complicações de 41,6% no grupo controle para 31,5% no grupo TGM (RR 0,77 [IC 95% 0,71 - 0,83].

2.5. Terapia guiada por metas em cirurgia cardíaca

Em cirurgia cardíaca, os dados de literatura relacionados à terapia guiada por metas são escassos e provenientes de estudos unicêntricos com amostra pequena. O primeiro estudo foi realizado por Mythen e avaliou-se o efeito da ressuscitação volêmica perioperatória sobre o pH da mucosa gástrica avaliado por meio de tonometria.(69) Foram randomizados 60 pacientes com fração de ejeção superior a 50% para os grupos TGM e controle. Observou-se uma redução da hipoperfusão da mucosa gástrica no grupo TGM (7% vs. 56%) associado a menor incidência de complicações (0 vs 6%), menor tempo de internação na UTI e no hospital.

Polonen e colaboradores avaliaram a saturação venosa central de oxigênio (SvO₂) e lactato como parâmetros de otimização do TGM em 403 pacientes nas primeiras 8 horas após cirurgia cardíaca. O grupo TGM apresentou menor tempo de internação hospitalar e redução de morbidade.(70) McKendry investigou o resultado da implantação de TGM guiado por fluxometria de *Doppler* esofágico aplicado por enfermeiros em 174 pacientes. O grupo intervenção apresentou menor tempo de internação hospitalar e menor tendência a complicações.(71) Kapoor publicou um estudo com 27 pacientes com EuroSCORE ≥ 3 submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio e os pacientes do grupo TGM foram otimizados e guiados pelo índice cardíaco fornecido pelo Flotrac/Vigileo (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), uma tecnologia que fornece o valor do índice cardíaco pela análise do contorno onda de pulso. Neste estudo, houve maior infusão de volume e fármaco vasoativo no grupo intervenção, porém não foi possível determinar redução do

número de complicações ou tempo de internação.(72) Smetkin avaliou 40 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea em que a terapia do grupo TGM foi guiada por pressão arterial média, frequência cardíaca, saturação venosa de oxigênio e índice de volume sanguíneo intratorácico avaliado por termodiluição pulmonar. O grupo TGM foi otimizado com colóides e dobutamina e apresentou uma redução não significativa de tempo de internação em UTI e no hospital.(73)

Uma revisão sistemática e metanálise recente de TGM em cirurgia cardíaca avaliou 5 estudos que, em conjunto, totalizaram 699 pacientes. Houve uma redução da taxa de complicações pós-operatórias (21 pacientes no grupo TGM e 51 no grupo controle) e tempo de internação hospitalar (2,21 dias a menos).(7)

Mais recentemente, Koepfer e colaboradores conduziram um estudo prospectivo, randomizado e controlado de 100 pacientes que foram submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio e troca valvar aórtica. Neste algoritmo, foram utilizados os parâmetros de índice cardíaco (IC), variação de volume sistólico (VVS) e água extravascular pulmonar fornecidos pelo PiCCOplus, Pulsion Medical Systems. O grupo intervenção (TGM) apresentou menor necessidade de vasopressores, menor taxa de complicações e menor tempo de internação em UTI.(74)

Na tabela 1, demonstram-se os estudos de otimização hemodinâmica realizados em cirurgia cardíaca.

Tabela 1 - Estudos randomizados de terapia guiada por metas em cirurgia cardíaca

Autor	Ano	Participantes	Intervenção	Monitor	Metas
Smetkin	2009	40 pacientes (20 TGM e 20 controle). RM sem CEC.	Fluidos, inotrópicos e transfusão	PiCCO <i>plus</i>	IVSI=850-1000mL/m ² , PAM=60-100mmHg, FC<90bpm, Hb>8g/dL, IC>2L/min/m ² , ScvO ₂ >60%.
Kapoor	2008	30 pacientes (13 TGM e 14 controle). RM com CEC.	Fluidos e inotrópicos	FloTrac	IC=2,5-4,2mL/min/m ² , PVC 6-8mmHg, VVS<10%, SvO ₂ >70%, VSI 30-65, RVSI 1500-2500, DO ₂ I 450-600, Ht>30%, PAM 90-105, pH 7,35-7,45, pO ₂ >100, pCO ₂ 35-45, SpO ₂ >95%, diurese>1mL/Kg/h. VSI>35mL/m ² , PAM=70mmHg
McKendry	2004	179 pacientes (89 TGM e 90 controle). RM, troca valvar ou ambos.	Fluidos, inotrópicos e nitratos	<i>Doppler</i> esofágico	ScvO ₂ >70% e lactato <2mmol/L
Polonen	2000	403 pacientes (9 excluídos, 196 TGM, 197 controle). RM e troca valvar.	Fluidos e inotrópicos	Cateter de artéria pulmonar	VS máximo, aumento de PVC < 3mmHg
Mythen	1995	60 pacientes (30 TGM e 30 controle). RM, troca valvar ou ambos.	Fluidos	<i>Doppler</i> esofágico	

Abreviações: TGM: Terapia Guiada por Metas; RM: revascularização do miocárdio; IVSI: índice de volume sanguíneo intratorácico; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; Hb: hemoglobina; IC: índice cardíaco; ScvO₂: saturação venosa central de oxigênio; PVC: pressão venosa central; VVS: variação do volume sistólico; RVSI: resistência vascular sistêmica indexada; DO₂I: oferta de oxigênio indexada; SpO₂: saturação arterial de oxigênio; VSI: volume sistólico indexado; VS: volume sistólico; CEC: circulação extracorpórea.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo primário:

O objetivo primário do estudo foi avaliar se a implantação de um protocolo de terapia de ressuscitação hemodinâmica guiada por metas em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca reduziu o desfecho combinado de mortalidade e complicações graves em 30 dias incluindo baixo débito cardíaco, isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral, insuficiência renal aguda dialítica, infecção e reoperação.

3.2. Objetivos secundários:

Os objetivos secundários foram a determinação e a comparação das seguintes variáveis nos grupos TGM e controle:

- a. Incidência de disfunções orgânicas através do escore evolutivo de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)
- b. Incidência de complicações em 30 dias
  1. Baixo débito cardíaco
  2. Isquemia miocárdica
  3. Insuficiência renal aguda conforme escore de AKIN
  4. Acidente vascular cerebral
  5. Infecções

6. Sangramento com necessidade de reoperação
  7. Taquiarritmias
  8. Bradiarritmias
  9. Delirium
  10. Convulsão
  11. Tromboembolismo venoso
- c. Dias de internação em UTI
  - d. Dias de internação hospitalar
  - e. Tempo de uso de inotrópicos
  - f. Tempo de uso de vasopressores

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo e estratégias de tratamento

O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em sessão de 17 de agosto de 2011, sob o número 0565/11 (Apêndice B). Foram obtidos consentimento de participação por assinatura do TCLE de todos os pacientes ou seus familiares mais próximos, quando os pacientes estavam incapacitados de fornecê-la. O estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov* sob o identificador NCT01470976.

Estudo prospectivo e randomizado. Pacientes consecutivos internados no Instituto do Coração foram avaliados para inclusão em protocolo. Após preenchimento dos critérios de inclusão, foram randomizados 1:1 para dois grupos: terapia guiada por metas (TGM) e controle. Envelopes opacos feitos a partir de uma tabela de números randômicos foram preparados e abertos para determinar sequencialmente o grupo de tratamento. O pesquisador avaliou o paciente com potencial de elegibilidade na noite anterior à cirurgia, explicou os detalhes do estudo e, após concordância, o paciente assinou o TCLE e foi incluído no estudo. Na sequência, o investigador cadastrou o paciente e só então tinha acesso à sua alocação. Desse modo, não houve possibilidade de desistência de inclusão do paciente caso o investigador tivesse acreditado não ser adequado o tratamento alocado.

Houve cegamento dos investigadores que analisaram os desfechos e não foi informado o grupo em que o paciente foi alocado.

O estudo foi realizado em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca e internados na Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Grupo terapia guiada por metas (TGM):

Pacientes randomizados para o grupo TGM eram otimizados para um índice cardíaco superior a 3 L/min/m^2 após a saída de circulação extracorpórea ou após o desclapeamento de aorta em caso de cirurgia sem circulação extracorpórea. O algoritmo de tratamento incluiu os parâmetros de índice cardíaco e volume sistólico indexado fornecidos pelo monitor *LiDCOrapid*, ferramenta de monitorização hemodinâmica minimamente invasiva que analisa o contorno da onda de pulso e a força de pulso arterial.(25, 75)

Após a indução anestésica, o cateter de pressão arterial invasiva foi acoplado ao monitor hemodinâmico e uma sonda de ecocardiograma transesofágico era introduzida. Uma medida de débito cardíaco era obtida por um ecocardiografista experiente após a saída de circulação extracorpórea e o valor era inserido no monitor para calibração da medida do índice cardíaco. O protocolo foi iniciado no intraoperatório e mantido até a oitava hora de pós-operatório na Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica (Figura 3). A meta principal foi a manutenção do índice cardíaco (IC) superior a $3,0 \text{ L/min/m}^2$. Após a exclusão de causas mecânicas e correção de distúrbios de ritmo (taquiarritmias ou bradiarritmias), infusões de cristalóides eram realizadas com

alíquotas de 250 mL de *Ringer* lactato sempre que o IC fosse menor 3,0 L/min/m² e o volume sistólico indexado (VSI) menor que 35 mL/m². Se o IC fosse inferior a 3,0 L/min/m² e o VSI superior a 35 mL/m², iniciava-se infusão de dobutamina em dose inicial de 5 µg/Kg/min e a mesma era aumentada em 5 µg/Kg/min a cada reavaliação até a dose máxima de 20 µg/Kg/min. Na persistência de índice cardíaco inferior a 3,0 L/min/m² após satisfazer critérios máximos de reposição volêmica e uso de inotrópico, a transfusão de concentrado de hemácias era considerada para atingir hematócrito superior a 28%. A pressão arterial média entre 65 e 75 mmHg foi atingida às custas de titulação de vasopressor (noradrenalina) ou vasodilatador (nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio). Após a 8ª hora da cirurgia, o desmame dos fármacos vasoativos seguiu o protocolo institucional.

Figura 3. Algoritmo de ressuscitação hemodinâmica do grupo TGM

Abreviações: BIA: Balão intra-aórtico; CEC: circulação extracorpórea; VSI: volume sistólico indexado; PVC: pressão venosa central; Ht: hematócrito.

Grupo controle:

O grupo controle foi submetido à monitorização hemodinâmica com cateter venoso central e pressão arterial invasiva, e a terapêutica hemodinâmica foi executada pela equipe de anestesiologia em sala de operação e pela equipe assistencial da UTI no pós-operatório de acordo com o protocolo de ressuscitação hemodinâmica da instituição. O protocolo institucional é composto de administração de bolus de cristalóides, infusão de inotrópico (dobutamina), transfusão de concentrado de hemácias e infusão de vasopressores (norepinefrina) ou vasodilatadores (nitroprussiato de sódio ou nitroglicerina) de acordo com as seguintes metas: PAM entre 65 e 75 mmHg, $SvcO_2 \geq 70\%$, $Ht \geq 28\%$ e diurese $\geq 0,5$ mL/Kg/h.

4.2. Critérios de inclusão

Para inclusão no estudo, os pacientes deveriam preencher os seguintes critérios:

- a) Indicação de cirurgia cardíaca eletiva: revascularização do miocárdio, cirurgia valvar ou combinada.
- b) Idade maior ou igual a 18 anos
- c) Um dos seguintes critérios: pontuação do EuroSCORE aditivo igual ou maior que 6 pontos, fração de ejeção menor que 50%, infarto agudo do miocárdio recente, angina instável de alto risco e doença arterial periférica grave.

4.3. Critérios de exclusão

Os pacientes foram excluídos se algum dos seguintes critérios estivesse presente:

- a) Participação em outro estudo
- b) Gestação
- c) Diagnóstico atual de endocardite infecciosa
- d) Insuficiência renal crônica dialítica
- e) Diagnóstico de neoplasia
- f) Síndrome do baixo débito cardíaco no pré-operatório
- g) Uso de dobutamina no pré-operatório
- h) Diagnóstico de hipertensão pulmonar
- i) Necessidade de balão intra-aórtico no pré-operatório ou no período de intervenção
- j) Necessidade de noradrenalina em dose superior a 1 µg/Kg/min
- k) Recusa em participar do estudo

4.4. Pacientes

Foram avaliados 1704 pacientes internados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP) no período de 13/12/2011 a 17/02/2014 para inclusão no estudo (Figura 4).

Destes, 126 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram critério de exclusão, assinaram o termo de consentimento e foram incluídos no estudo.

Figura 4. Fluxograma do estudo

4.5. Procedimento cirúrgico e admissão na Unidade de Terapia Intensiva

A medicação pré-anestésica consistiu em midazolam 0,1 a 0,2 mg/Kg administrado via oral 30 minutos antes da cirurgia. A anestesia foi induzida com 3 a 5 µg/Kg de fentanil, 0,05 mg/Kg de midazolam e 0,1 mg/Kg de pancurônio. A manutenção da anestesia foi realizada com isofluorano inalatório e fentanil conforme a necessidade. Durante a circulação extracorpórea (CEC), doses adicionais de midazolam e pancurônio foram utilizadas de acordo com a demanda.

Todos os pacientes foram monitorizados com cateter venoso central e cateter arterial. Após a intubação orotraqueal, os pacientes foram ventilados com pressão positiva intermitente com um volume corrente de 8 mL/Kg, pressão positiva expiratória final de 5 a 8 cmH₂O) e FiO₂ de 60 a 100% para manter saturação arterial de oxigênio acima de 95%. Em todos os pacientes, os níveis de glicemia foram mantidos abaixo de 160 mg/dL e, se necessário, era administrada insulina endovenosa de forma contínua. Uma dose de 10 mg/Kg de metilprednisolona e 750 mg de cefuroxima foram administradas à indução anestésica. Todos os pacientes receberam ácido amino-capróico como antifibrinolítico na indução anestésica (5g) e uma dose de 1g/h até o final da cirurgia.

Todas as cirurgias foram realizadas com esternotomia mediana. A anticoagulação foi realizada com dose inicial de heparina 500 U/Kg administrada em veia central antes do início da CEC, com um tempo de

coagulação ativada (TCA) alvo de 480 segundos. Heparina adicional poderia ser utilizada durante a CEC para alcançar o alvo.

Uma bomba centrífuga (Medtronic Biomedicus, Minneapolis, MN) foi utilizada para CEC. Foi utilizado um circuito extracorpóreo contendo um oxigenador de membrana microporoso de polipropileno (Braile, São José do Rio Preto, SP, Brasil) integrado a um reservatório venoso de cardiectomia. O *prime* do oxigenador era constituído de 1500 mL de solução de Ringer lactato, manitol 20% (1g/Kg) e 2500 unidades de heparina. Durante a CEC, uma estratégia de hipotermia foi mantida (32 a 34 graus). Durante a hipotermia, o manuseio dos gases sanguíneos foi realizado através da regulação "alfa-stat". Durante a CEC, o fluxo pulsátil foi mantido entre 2 a 2,4 L/min/m² e pressão arterial média entre 60 e 90 mmHg. A proteção miocárdica foi realizada por meio de cardioplegia cristalóide anterógrada intermitente fria ou pinçamento aórtico intermitente. A cardioplegia era repetida a cada 30 minutos. Ao final da CEC, a heparina foi revertida com protamina em uma relação de 1:1, e protamina adicional poderia ser administrada até alcançar os níveis iniciais do TCA.

Após a reversão da protamina, coagulograma e contagem de plaquetas eram coletados. Se houvesse sangramento significativo associado à plaquetopenia ou a coagulopatia, plaquetas, complexo protromínico, plasma fresco ou crioprecipitado poderiam ser administrados de acordo com o protocolo da instituição.

Após o término do procedimento, os pacientes foram transferidos para a UTI em ventilação mecânica e sob efeito da anestesia. Os pacientes eram

extubados após recuperação completa da anestesia e quando estivessem hemodinamicamente estáveis, com a temperatura controlada e gases arteriais dentro da normalidade.

4.6. Instrumento de coleta de dados

Foi utilizado um instrumento para coleta de dados para a obtenção das informações necessárias (Anexo C). No momento da randomização, dados clínicos e demográficos e informação necessária para o cálculo do risco da cirurgia foram obtidos. O escore de risco utilizado foi o EuroSCORE aditivo.(76)

Dados pré-operatórios: Foram obtidos dados sobre a história clínica, antecedentes pessoais, medicações prévias e função renal. Foi calculado o escore de comorbidade de Charlson para cada paciente.(77)

Dados intra-operatórios: Foram obtidos dados sobre o tempo de cirurgia, tipo de procedimento cirúrgico, número de enxertos utilizados, tempo de circulação extracorpórea, tipo e quantidade de fluidos administrados, balanço hídrico, transfusão de hemoderivados e dados clínicos (pressão arterial média, frequência cardíaca e diurese) e laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, saturação venosa central de oxigênio, lactato e excesso de bases).

Dados pós-operatórios: Durante a internação na UTI, foram coletados dados clínicos e laboratoriais para o SAPS III (*Simplified Acute Physiology Score III*) e SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) escore diário. Foram registrados diariamente dados de pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão venosa central, saturação venosa central de oxigênio, lactato, diurese

e balanço hídrico. Os pacientes foram avaliados e as complicações foram registradas até o trigésimo dia de pós-operatório por investigadores que não tinham conhecimento do grupo de tratamento alocado.

4.7. Definição das complicações clínicas

Síndrome do baixo débito cardíaco: Foi definida pela presença de um sinal de hipoperfusão tecidual (alteração do nível de consciência, extremidades frias, oligúria (diurese < 30 mL/h) ou lactato > 2 mmol/L associada à necessidade de aumentar a infusão de inotrópico.

Isquemia miocárdica: Foi considerada quando houvesse elevação de enzimas cardíacas (CK-MB 5 vezes superior ao valor de referência ou troponina I > 5 ng/mL) durante as primeiras 72 horas após a cirurgia associado a um dos seguintes: nova onda Q patológica ou déficit segmentar novo.(78)

Insuficiência renal aguda: A função renal foi avaliada diariamente pelo nível de creatinina sérica. A insuficiência renal aguda foi classificada de acordo com o estágio da classificação de AKIN.(79) A necessidade de diálise foi baseada em indicação clínica e avaliação laboratorial diária.

Complicações neurológicas: Foram incluídos o delirium, diagnosticado pela aplicação diária da escala de CAM-ICU (Confusion Assessment Method in the ICU)(80) ou acidente vascular encefálico, caracterizado pela presença de um déficit focal com imagem compatível na tomografia computadorizada.

Complicações infecciosas: Foram incluídas infecção de ferida operatória, pneumonia e infecção de corrente sanguínea. A infecção de ferida operatória profunda foi definida pelos seguintes critérios: 1) isolamento de microrganismo em cultura de secreção ou tecido do mediastino; 2) evidência de mediastinite durante a cirurgia, 3) presença de dor torácica, instabilidade de esterno ou febre (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$).⁽⁸¹⁾ O diagnóstico de pneumonia foi definido por infiltrado novo ou progressivo à radiografia de tórax associado a 2 dos seguintes critérios: temperatura maior ou igual a 38°C , contagem de leucócitos $> 12.0000/\text{mm}^3$ ou $< 3000/\text{mm}^3$, ou secreção traqueal purulenta com coloração de Gram demonstrando mais de 25 neutrófilos e menos que 10 células epiteliais por campo. Em pacientes em ventilação mecânica e com suspeita clínica de pneumonia nosocomial, secreções brônquicas foram coletadas para culturas ou obtidas por meio de lavado broncoalveolar coletado por broncoscópico de fibra óptica. A infecção de corrente sanguínea foi definida por isolamento do mesmo microrganismo em hemocultura periférica e na cultura de ponta do cateter removido.⁽⁸²⁾

Reoperação: Foi indicada quando o paciente apresentava sangramento refratário às medidas clínicas (aquecimento, correção de coagulopatia e/ou plaquetopenia) ou quando havia evidência de tamponamento cardíaco. O sangramento era clinicamente significativo quando as perdas sanguíneas excediam 100 a 300 mL/hora após admissão na UTI.⁽⁸³⁾

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

Critérios de alta da UTI: O paciente recebia alta da UTI quando alcançava estabilidade hemodinâmica na ausência de sangramento, sem disfunções orgânicas e sem infecção ativa.

4.8. Revisão sistemática e metanálise

Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos randomizados que compararam a terapia hemodinâmica guiada por metas com tratamento padrão em pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca conforme a diretriz PRISMA. O desfecho primário foi mortalidade hospitalar. Os desfechos secundários foram complicações e tempo de internação hospitalar.

A busca de estudos foi realizada nas bases de dados Pubmed/Medline, Embase e Scopus desde o surgimento até maio de 2015 através dos termos: “goal-directed treatment”, “haemodynamic optimization”, “haemodynamic monitoring”, “cardiac output”, “oxygen delivery” e “cardiac surgery”. Não houve restrição de linguagem. Foram rastreados os títulos e revisados os suplementos e listas de referências de artigos elegíveis para garantir a identificação de estudos relevantes. Dois investigadores extraíram de forma independente as informações sobre desfechos e características dos estudos nos manuscritos publicados. Os resultados foram comparados e qualquer desacordo foi resolvido por consenso. Para análise da qualidade metodológica dos estudos, foram examinados o método de randomização, ocultação de

alocação ao tratamento, cegamento para avaliação de desfechos, proporção de pacientes perdidos no seguimento e análise pela intenção de tratar.

4.9. Análise estatística

Considerando um erro alfa de 0,05 e poder de 80%, foi necessário incluir 126 pacientes para detectar redução de 50% da taxa de evento combinado do grupo controle para 40% no grupo controle, baseado em publicação prévia.(84)

Foi realizada uma análise interina após a inclusão de 63 pacientes e os pesquisadores prosseguiram na execução do estudo.

Foram comparadas as características basais, medidas de seguimento e desfechos clínicos baseados na intenção de tratar de acordo com a alocação em grupos de um estudo randomizado, conforme guiado pelo *Consort Statement*.(85)

Variáveis contínuas foram comparadas com o teste t-*Student* ou teste U de *Mann-Whitney* e as variáveis categóricas com o teste qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* ou razão de verossimilhança.

Os resultados foram apresentados em média $\pm$ desvio padrão para variáveis de distribuição normal e em mediana, intervalo interquartilico para variáveis que não apresentaram distribuição normal.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes e todos os testes foram bicaudais. Utilizou-se o programa SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences"), versão 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Para a metanálise, foi utilizado o programa Review Manager (versão 5.2) pelo princípio da intenção de tratar. A estatística sumária de desfechos dicotômicos foi apresentada como *odds ratio* de mortalidade e complicações. Na análise do tempo de internação hospitalar, foi utilizada a diferença média com IC 95%. Os métodos Mantel-Haenszel e Variância Inversa foram utilizados para combinar a estatística sumária. A heterogeneidade foi avaliada pelo método I^2 junto ao valor χ^2 P. Após a combinação de estudos, assumimos que houve variação dos estudos quanto ao desenho e qualidade metodológica, então utilizamos o modelo de efeito randômico para elaborar uma estimativa conservadora dos resultados. Os resultados foram repetidos ao remover sequencialmente cada estudo para avaliar se os efeitos sumários persistiram. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes com valor de $P < 0,05$ e sempre que o IC 95% não incluísse o valor de 1.

5. Resultados

5.1. *População do estudo*

Dos 126 pacientes randomizados, 62 foram alocados para o grupo TGM e 64 para o grupo controle. Não houve perdas de seguimento durante o estudo.

Os grupos foram homogêneos em relação às características pré-operatórias - demográficas, clínicas e laboratoriais, exceto pela prevalência de hipertensão arterial (Tabela 2).

A idade média foi de 66 ± 9 no grupo TGM e 69 ± 9 anos no grupo controle ($P=0,103$) e houve predomínio do sexo masculino (74,2 vs 71,9%, $P=0,769$) em ambos os grupos, respectivamente. O índice de massa corpórea foi de 27 ± 5 no grupo TGM e 27 ± 4 Kg/m² no grupo controle ($P=0,844$).

Dentre as comorbidades, as mais frequentes foram hipertensão arterial (95,2 vs 79,7%, $P=0,009$), dislipidemia (62,9 vs 71,9%, $P=0,283$), infarto do miocárdio prévio (66,1 vs 57,8%, $P=0,337$) e diabetes mellitus (38,7 vs 50%, $P=0,202$), respectivamente nos grupos TGM e controle. Os grupos foram semelhantes quanto à prevalência de disfunção do ventrículo esquerdo: FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo) $< 35\%$ (9,7 vs 7,8%), $35 \leq \text{FEVE} \leq 50\%$ (54,8% vs 45,3%) e $\text{FEVE} > 50\%$ (33,5% vs 46,9%), $P=0,430$, respectivamente nos grupos TGM e controle. Quanto à avaliação de risco pré-operatório, o valor da mediana do EuroSCORE foi de 4 ($P=0,402$) e o do índice de comorbidade de Charlson foi de 4 ($P=0,619$) nos dois grupos.

Tabela 2. Características pré-operatórias (demográficas, clínicas e laboratoriais) dos pacientes segundo os grupos TGM e controle - 2011 a 2014.

Variável	TGM (n=62)	Controle (n=64)	P	
Sexo (Masculino)	46 (74,2%)	46 (71,9%)	0,769	*
Idade (anos)	66 ± 9	69 ± 9	0,103	**
Média e desvio padrão				
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	27 ± 5	27 ± 4	0,844	**
Média e desvio padrão				
Cirurgia cardíaca prévia	2 (3,2%)	3 (4,7%)	1,000	***
Insuficiência cardíaca	8 (12,9%)	3 (4,7%)	0,102	*
Infarto agudo do miocárdio	41 (66,1%)	37 (57,8%)	0,337	*
Hipertensão arterial	59 (95,2%)	51 (79,7%)	0,009	*
Doença vascular periférica	5 (8,2%)	2 (3,1%)	0,266	***
Doença pulmonar obstrutiva crônica	2 (3,3%)	1 (1,6%)	0,616	***
Dislipidemia	39 (62,9%)	46 (71,9%)	0,283	*
Tabagista atual	8 (13,1%)	13 (20,3%)	0,282	*
Tabagismo prévio (>6 meses)	12 (19,7%)	18 (28,1%)	0,269	*
Fibrilação atrial	2 (3,2%)	1 (1,6%)	0,616	***
Diabetes mellitus	24 (38,7%)	32 (50%)	0,202	*
Doença hepática	0	0	-	
Hipotireoidismo	2 (3,2%)	4 (6,3%)	0,680	***
Acidente vascular cerebral	7 (11,3%)	7 (10,9%)	0,950	*
Uso de iECA/BRA	49 (79%)	51 (79,7%)	0,928	*
Uso de betabloqueador	38 (61,3%)	47 (73,4%)	0,146	*
FEVE			0,430	*
< 35%	6 (9,7%)	5 (7,8%)		
35 - 50%	34 (54,8%)	29 (45,3%)		
> 50%	22 (33,5%)	30 (46,9%)		
EuroSCORE	4 (3 - 6)	4 (3 - 5)	0,402	****
Mediana e intervalo interquartilico				
Índice de comorbidade de				
Charlson Mediana e intervalo	4 (3 - 5)	4 (3 - 5)	0,619	****
interquartilico				
SAPS 3	18 (13 - 25)	19 (15 - 23)	0,634	****
Mediana e intervalo interquartilico				

*Teste qui-quadrado de Pearson; **Teste t-Student; ***Teste exato de Fisher; ****Teste de Mann-Whitney
 Abreviações: TGM= Terapia Guiada por Metas; iECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*.

Quanto às características intraoperatórias, não houve diferenças entre os grupos quanto ao tipo de procedimento, número de enxertos e tempo de CEC (Tabela 3). As cirurgias foram realizadas com CEC em 79% dos pacientes do grupo TGM e em 76,6% no grupo controle ($P=0,739$). O balanço hídrico no intraoperatório foi semelhante nos 2 grupos (2934 ± 1340 vs 2780 ± 1412 mL, $P=0,538$), assim como a ocorrência de transfusão de sangue alogênico (49,2 vs 46,9%, $P=0,797$).

Tabela 3. Características intra-operatórias dos pacientes dos grupos TGM e controle – 2011 a 2014.

Variável	TGM (n=62)	Controle (n=64)	P	
Tipo de cirurgia				
RM	59 (96,7%)	59 (93,7%)	0,602	*
Troca valvar aórtica	1 (1,6%)	1 (1,6%)		
RM±Troca valvar aórtica	1 (1,6%)	3 (4,7%)		
RM: Número de enxertos				
0	1 (1,7%)	0 (0%)	0,241	*
1	3 (5,1%)	2 (3,4%)		
2	15 (25,4%)	19 (32,2%)		
3	27 (45,8%)	29 (49,2%)		
4	13 (22%)	7 (11,9%)		
5	0 (0%)	2 (3,4%)		
Circulação extracorpórea	49 (79%)	49 (76,6%)	0,739	**
Tempo de circulação extracorpórea (min)	89 (58 - 105)	85 (41 - 110)	0,961	***
Mediana e intervalo interquartilico				
Balanço hídrico (mL)	2934 ± 1340	2780 ± 1412	0,538	****
Média e desvio padrão				
Tranfusão	30 (49,2%)	30 (46,9%)	0,797	**
Concentrado de hemácias (unidades)				
0	30 (49,2%)	34 (54%)	0,499	*
1	14 (23%)	15 (23,8%)		
2	13 (21,3%)	13 (20,6%)		
3	2 (3,3%)	1 (1,6%)		
4	2 (3,3%)	0 (0%)		
Plasma fresco congelado (unidades)				
0	52 (86,7%)	56 (93,3%)	0,142	*
1	0 (0%)	1 (1,7%)		
2	6 (10%)	1 (1,7%)		
3	0 (0%)	1 (1,7%)		
4	1 (1,7%)	0 (0%)		
5	1 (1,7%)	1 (1,7%)		
Concentrado de plaquetas (unidades)				
0	57 (96,6%)	58 (96,7%)	0,136	*
5	1 (1,7%)	0 (0%)		
7	0 (0%)	2 (3,3%)		
8	1 (1,7%)	0 (0%)		

*Teste da razão de verossimilhança; **Teste qui-quadrado; ***Teste de Mann-Whitney; ****Teste t-Student.
Abreviações: TGM= Terapia Guiada por Metas; RM: revascularização do miocárdio.

5.2. Intervenção

Em relação à intervenção realizada nas primeiras 8 horas de pós-operatório, a dose cumulativa de dobutamina foi semelhante nos 2 grupos (4 $\mu\text{g/Kg}$ [IQ 25-75%: 3 - 5] vs 4 $\mu\text{g/Kg}$ [IQ 25-75%: 3 - 6], $p=0,218$) bem como a taxa de transfusão de hemácias (0% vs 1,6%, $P=0,323$). A proporção de pacientes que recebeu dobutamina não diferiu nos 2 grupos (98,4% vs. 95,3%, $P=0,62$). No grupo TGM, o volume de *bolus* de fluido administrado foi superior no grupo TGM (1000mL [IQ 25-75%: 620 - 1500]) quando comparado ao grupo controle (500mL [IQ 25-75%: 500 - 1000], $P<0,001$). Não houve diferença do balanço hídrico entre os grupos (1056mL [IQ 25-75%: 257-1568] vs. 894 [IQ 25-75%: 229-1595], $P=0,850$). (Tabela 4)

Tabela 4: Intervenções hemodinâmicas realizadas nas primeiras 8 horas de pós-operatório de cirurgia cardíaca nos grupos TGM e controle – 2011 a 2014.

Variável	TGM (n=62)	Controle (n=64)	P
<i>Bolus</i> de fluido (mL) Mediana e intervalo interquartilico	1000 (620 - 1500)	500 (500 - 1000)	<0,001 *
Balanço hídrico (mL) Mediana e intervalo interquartilico	1056 (257-1568)	894 (229-1595)	0,850 *
Dose cumulativa de dobutamina ($\mu\text{g/Kg}$) Mediana e intervalo interquartilico	4 (3 - 5)	4 (3 - 6)	0,218 *
Número de pacientes que receberam dobutamina – N (%)	61 (98,4%)	61 (95,3%)	0,620
Transfusão de hemácias (U)	0 (0%)	1 (1,6%)	0,323 **

*Teste de Mann-Whitney; ** Teste exato de Fisher
Abreviações: TGM= Terapia Guiada por Metas, U (unidades).

5.3. Desfechos

O desfecho primário - mortalidade por todas as causas e/ou complicação maior (isquemia miocárdica, síndrome do baixo débito cardíaco, necessidade de diálise, acidente vascular cerebral, infecção ou reoperação) em 30 dias ocorreu em 27,4% dos pacientes do grupo TGM e em 45,3% dos pacientes do grupo controle (*Odds Ratio* (OR): 0,456 [Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%): 0,217-0,959], $P=0,037$). Na análise dos componentes do desfecho primário, a estratégia TGM reduziu a incidência de infecção (12,9% no grupo TGM vs. 29,7% no grupo controle, $P = 0,022$) e síndrome do baixo débito cardíaco (6,5% vs. 26,6%, $P = 0,002$). Não houve diferença significativa em relação à incidência de isquemia miocárdica (8,1% vs 6,2%, $P=0,742$), acidente vascular cerebral (0 vs 7,8%, $P=0,058$), reoperação (4,8 vs 1,6%, $P=0,361$), diálise (3,2 vs 0%, $P=0,240$) e e óbito (4,8 vs 9,4%, $P=0,492$) entre os grupos TGM e controle respectivamente (Tabela 5). As curvas de Kaplan-Meier de probabilidade de sobrevida livre de eventos do desfecho primário são demonstradas na figura 5.

Tabela 5. Incidência do evento combinado de óbito e/ou complicações graves em 30 dias nos pacientes do grupo TGM e controle – 2011 a 2014.

Variável	TGM (n=62)	Controle (n=64)	P	
Evento combinado	17 (27,4%)	29 (45,3%)	0,037	*
Infecção	8 (12,9%)	19(29,7%)	0,022	*
Pneumonia	2 (3,2%)	5 (7,8%)	2 (3,2%)	
Infecção de ferida operatória/osteomielite	5 (8,1%)	14 (21,8%)	5 (8,1%)	
Infecção de corrente sanguínea	1 (1,6%)	0	1 (1,6%)	
Síndrome do baixo débito cardíaco	4 (6,5%)	17 (26,6%)	0,002	*
Óbito em 30 dias	3 (4,8%)	6 (9,4%)	0,492	**
Acidente vascular cerebral	0 (0%)	5 (7,8%)	0,058	**
Isquemia miocárdica	5 (8,1%)	4 (6,2%)	0,742	**
Reoperação	3 (4,8%)	1 (1,6%)	0,361	**
Diálise	2 (3,2%)	0 (0%)	0,240	**

* Teste qui-quadrado de Pearson; ** Teste exato de Fisher

Abreviações: TGM= Terapia Guiada por Metas; SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo.

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos do desfecho primário em 30 dias dos grupos TGM e controle – 2011 a 2014.
Abreviações: TGM= Terapia Guiada por Metas.

Dos pacientes do grupo TGM que evoluíram com complicações, 5 pacientes (8,1%) apresentaram Infecção de ferida operatória/osteomielite, 2 pacientes (3,2%) apresentaram pneumonia e 1 paciente (1,6%) apresentou infecção de corrente sanguínea. No grupo controle, 14 pacientes (21,8%) apresentaram Infecção de ferida operatória/osteomielite e 14 (21,8%) foram diagnosticados com pneumonia.

Em relação aos desfechos secundários, não houve diferença significativa entre os grupos TGM e controle em relação a incidência de taquiarritmias (19,4 vs 32,8%, $P=0,086$), bradiarritmias (1,6 vs 4,8%, $P=0,619$), delirium (9,7 vs 14,1%, $P=0,447$), convulsão (1,6 vs 1,6%, $P=1,000$) e tromboembolismo venoso (0 vs 3,1%, $P=0,496$). Não houve alteração entre os grupos quanto ao grau de insuficiência renal aguda avaliado pela classificação de AKIN (*Acute Kidney Injury Network*). (Tabela 6)

A figura 6 demonstra a proporção de pacientes em cada grupo de acordo com o número de complicações: 0, 1 e 2 ou mais complicações. No grupo TGM, 58% dos pacientes não apresentou complicação comparado com 36% do grupo controle. A incidência de 2 ou mais complicações no grupo TGM foi de 16% e no grupo controle foi de 27% ($P=0,044$).

Figura 6. Proporção de pacientes com 0, 1 e 2 ou mais complicações nos grupos TGM e controle – 2011 a 2014.
Abreviações: TGM= Terapia Guiada por Metas.

A mediana da dose cumulativa de dobutamina utilizada durante a internação na UTI foi menor no grupo TGM em relação ao grupo controle (12 [IQ 25-75%: 6 - 22] vs 19 [IQ 25-75%: 11 - 31] mg/Kg, $P=0,003$) assim como o seu tempo total de uso (54 [49 - 80] vs 76 [56 - 111] horas, $P=0,001$). No grupo TGM, a dose total de norepinefrina foi inferior em relação ao grupo controle (0 [IQ 25-75%: 0 - 231] vs 369 μ g/Kg [IQ 25-75%: 0 - 1051], $P<0,001$) e também o seu tempo de uso (0 [IQ 25-75%: 0 - 65] vs 78 horas [IQ 25-75%: 0 - 112]. (Tabela 6) A mediana do tempo de internação na UTI foi de 3 dias (IQ 25-75%: 3-4) no grupo TGM e de 5 dias (IQ 25-75%: 4-7) no grupo controle, $P<0,001$. Houve redução também do tempo de internação hospitalar no grupo TGM (9 dias [IQ 25-75%: 8 - 16] vs 12 dias [IQ 25-75%: 9 - 22], $P=0,049$) em relação ao grupo controle. (Tabela 6 e Figura 7)

Tabela 6. Incidência dos desfechos secundários dos grupos TGM e controle – 2011 a 2014.

Variável	TGM (n=62)	Controle (n=64)	P	
Inotrópico – dobutamina				
Dose total (mg/Kg)	12 (6 - 22)	19 (11 - 31)	0,003	*
Mediana e intervalo interquartilico				
Tempo (horas)	54 (49 - 80)	76 (56 - 111)	0,001	*
Mediana e intervalo interquartilico				
Vasopressor – norepinefrina				
Dose total (µg/Kg)	0 (0 - 231)	369 (0 - 1051)	<0,001	*
Mediana e intervalo interquartilico				
Tempo (horas)	0 (0 - 65)	78 (0 - 112)	0,001	*
Mediana e intervalo interquartilico				
<i>Acute kidney injury (AKIN)</i>				
0	40 (64,5%)	38 (59,4%)	0,817	**
1	14 (22,6%)	17 (26,6%)		
2	6 (9,7%)	8 (12,5%)		
3	2 (3,2%)	1 (1,6%)		
	1 (1,6%)	3 (4,8%)	0,619	***
Bradiarritmia	1 (1,6%)	3 (4,7%)	0,619	***
Convulsão	1 (1,6%)	1 (1,6%)	1,000	***
Delirium	6 (9,7%)	9 (14,1%)	0,447	****
Taquiarritmia	12 (19,4%)	21 (32,8%)	0,086	****
Tromboembolismo Venoso	0 (0%)	2 (3,1%)	0,496	***
Tempo de UTI (dias)	3 (3 - 4)	5 (4 - 7)	<0,001	*
Mediana e intervalo interquartilico				
Tempo de internação (dias)	9 (8 - 16)	12 (9 - 22)	0,049	*
Mediana e intervalo interquartilico				

*Teste de Mann-Whitney; **Teste da razão de verossimilhança; ***Teste exato de Fisher; ****Teste qui-quadrado de Pearson

Abreviações: TGM= Terapia Guiada por Metas; BIA: Balão intra-aórtico; UTI: unidade de terapia intensiva.

Figura 7 Medianas e intervalos interquartis (25%-75%) dos tempos de internação na UTI e hospitalar nos grupos TGM e controle – 2011 a 2014.

Abreviações: TGM= Terapia Guiada por Metas; UTI= Unidade de Terapia Intensiva.

Não houve diferenças entre os grupos em relação aos parâmetros hemodinâmicos de frequência cardíaca, pressão arterial média, SvO₂, lactato, excesso de bases, hemoglobina e hematócrito do intraoperatório até as primeiras 24 horas de pós-operatório e também nos primeiros três dias de pós-operatório (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7. Médias e desvios padrão das variáveis de perfusão nas primeiras 24 horas de pós-operatório nos grupos TGM e controle – 2011 a 2014.

Variável	Grupo	Admissão	4h	8h	12h	24h
FC (bpm)	TGM	94,8 ± 15,8	103,9 ± 13,3*	102,5 ± 12,2*	102,5 ± 12,2*	99,6 ± 12,6*
	Controle	95,7 ± 19,6	101,9 ± 16,5*	99,6 ± 14,4*	100,6 ± 15,0*	99 ± 16*
PAM (mmHg)	TGM	95,1 ± 18,5	86,5 ± 11,9*	86,5 ± 10,7*	85,6 ± 10,2*	82,1 ± 9,9*
	Controle	93,8 ± 16,7	84,3 ± 12,8*	83,7 ± 14,6*	84,9 ± 9,2*	79,3 ± 10,5*
SvO ₂ (%)	TGM	78,7 ± 8,8	71,8 ± 7,0*	69,8 ± 8,0*	71,2 ± 8,6*	69,4 ± 8,4*
	Controle	78,1 ± 7,8	71,9 ± 8,9*	69,4 ± 10,8*	68,1 ± 8,4*	67,2 ± 10,4*
Lactato (mg/dL)	TGM	39,3 ± 22,0	43,5 ± 27,7	41,6 ± 24,9	30,8 ± 17,9*	23,1 ± 9,8*
	Controle	43,9 ± 31,2	45,5 ± 35,2	41,0 ± 32,1	33,9 ± 25,6*	23 ± 12,2*
Excesso de bases (mEq/L)	TGM	-3,8 ± 3,3	-3,7 ± 3,1	-2,5 ± 3,4*	-0,9 ± 3,2*	2,4 ± 8,7*
	Controle	-3,9 ± 3,4	-3,8 ± 3,2	-1,4 ± 3,7*	-0,8 ± 2,9*	3,8 ± 12,3*
Hb (g/dL)	TGM	11,3 ± 1,3	11,1 ± 1,5*	11,1 ± 1,5	10,8 ± 1,5*	10,2 ± 1,5*
	Controle	11,6 ± 1,9	11,3 ± 1,5*	11,6 ± 1,7	10,8 ± 1,8*	10,5 ± 1,9*
Ht (%)	TGM	34,7 ± 4,0	34,2 ± 4,4*	34,4 ± 4,4	33,5 ± 4,6*	31,5 ± 4,4*
	Controle	35,9 ± 5,8	34,7 ± 4,4*	35,7 ± 5,1	33,4 ± 5,4*	32,3 ± 5,9*

*Comparação significativa (p<0,05) em relação à admissão.

Abreviações: TGM= Terapia Guiada por Metas; FC: Frequência Cardíaca; PAM: Pressão Arterial Média; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; SvO₂: Saturação venosa central de oxigênio; UTI= Unidade de Terapia Intensiva.

Tabela 8. Médias e desvios padrão das variáveis de perfusão nos primeiros 3 dias de admissão na UTI nos grupos TGM e controle – 2011 a 2014.

Variável	Grupo	1ºPO	2ºPO	3ºPO
FC (bpm)	TGM	114,9 ± 12,9	110,5 ± 11,2	106,4 ± 20,2 [#]
	Controle	113,1 ± 15,6	113,9 ± 18,8	111,6 ± 24,2 [#]
PAM (mmHg)	TGM	73,5 ± 9,4	70,9 ± 8,2*	74,6 ± 13,2 [#]
	Controle	71,3 ± 8,2	68,9 ± 7,9*	72,6 ± 10,8 [#]
SvO ₂ (%)	TGM	68,1 ± 7,6	64,9 ± 7,7	65,2 ± 8,0
	Controle	66,9 ± 8	64,1 ± 7,5	64,3 ± 7,9
Lactato (mg/dL)	TGM	47,4 ± 26,8	32,7 ± 17,6*	15,7 ± 5,5 ^{*#}
	Controle	45,7 ± 30,5	31,7 ± 19,8*	17,9 ± 4,9 ^{*#}
PVC (mmHg)	TGM	11,8 ± 3,4	9,5 ± 3,3*	9,4 ± 2,9*
	Controle	12,2 ± 3,9	10,7 ± 3,6*	10,3 ± 3,7*

*Comparação significativa (p<0,05) em relação à admissão.

#Comparação significativa (p<0,05) em relação ao 2ºPO.

Abreviações: TGM= Terapia Guiada por Metas; FC: Frequência Cardíaca; PAM: Pressão Arterial Média; SvO₂: Saturação venosa central de oxigênio; PVC: Pressão Venosa Central PO: pós operatório; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

O escore SOFA diário apresentou uma queda evolutiva de sua pontuação nos grupos TGM e controle durante os primeiros 3 dias de pós-operatório. No 3º pós-operatório, o grupo TGM apresentou maior queda quando comparado ao grupo controle, $P=0,001$ (Figura 8).

Figura 8. Medianas e intervalos interquartis (25%-75%) do escore SOFA do 1º ao 3º dia de pós-operatório nos grupos TGM e controle – 2011 a 2014.

Abreviações: TGM= Terapia Guiada por Metas; PO: pós-operatório; UTI= Unidade de Terapia Intensiva.

5.4. Revisão sistemática e metanálise

Foram identificados 6 estudos clínicos randomizados e controlados (incluindo o presente estudo) em que se comparou a terapia hemodinâmica guiada por metas (n=410 pacientes) e o tratamento padrão (n=415 pacientes) em pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca. (Tabela 9). Um estudo foi excluído (74) porque os autores não reportaram a mortalidade. Na análise dos 6 estudos, o grupo TGM apresentou menor incidência de complicações em relação ao tratamento padrão: 47/410 (11%) vs 92/415 (22%) OR 0,40; IC 95% 0,26 - 0,63; $P < 0,0001$ NNT=9, com baixa heterogeneidade ($I^2=0\%$). (Figura 9) Em relação ao tempo de internação hospitalar, foi demonstrado redução desta variável no grupo TGM: diferença da média -5.44 dias; IC 95%: -9,28 a -1,60; $P=0,006$, com elevada heterogeneidade ($I^2=93\%$). (Figura 10) Não houve diferença de mortalidade hospitalar entre o grupo TGM e padrão: 9/410 (2,2%) vs 15/415 (3,6%) OR 0,61; IC 95% 0,26 a 1,47; $P=0,27$. (Figura 11)

Foi realizada uma análise de sensibilidade através da remoção sequencial de cada estudo e os resultados foram confirmados para cada desfecho.

Tabela 9. Características dos 6 estudos clínicos randomizados incluídos na metanálise

Autor e ano	Jornal	Participantes	Intervenção	Tempo da intervenção	Metas do tratamento	Ferramenta	Grupo controle
Kapoor PM 2008	Ann Card Anaesth	Revascularização do miocárdio com CEC EuroSCORE ≥ 3	Fluidos, inotrópicos, vasodiladores e transfusão sanguínea	8 horas após a cirurgia	IC $2,5-4,2 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$, VSI $30-65 \text{ mL beat}^{-1} \text{ m}^{-2}$, RVSI $1500-2500 \text{ dyne s cm}^{-5} \text{ m}^{-2}$, DO_2I $450-600 \text{ ml min}^{-1} \text{ m}^{-2}$, $\text{ScvO}_2 > 70\%$, VVS $< 10\%$, PVC $6-8 \text{ mmHg}$, PAM $90-105 \text{ mmHg}$, $\text{SpO}_2 > 95\%$, pH $7.35-45$, $\text{PaO}_2 > 100 \text{ mmHg}$, PaCO_2 $35-45 \text{ mmHg}$, Ht $> 30\%$, Diurese $> 1 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$	Monitor de DC FloTrac™, PreSep™ cateter para saturação venosa central contínua	PVC $6-8 \text{ mmHg}$, PAM $90-105 \text{ mmHg}$, $\text{SpO}_2 > 95\%$, pH $7.35-45$, $\text{PaO}_2 > 100 \text{ mmHg}$, PaCO_2 $35-45 \text{ mmHg}$, Ht $> 30\%$, Diurese $> 1 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$
McKendry 2004 M	BMJ	Cirurgia cardíaca com CEC	Fluidos, inotrópicos e vasodiladores	4 horas após cirurgia	VSI $\geq 35 \text{ mL m}^{-2}$	Doppler esofágico	Pressão arterial e venosa, diurese e déficit de base arterial.
Mythen MG 1995	Arch Surg	Paciente com ASA III, FEVE $> 50\%$ cirurgia cardíaca eletiva	Fluidos	Durante a cirurgia	Volume sistólico máximo	Doppler esofágico	Tratamento padrão
Osawa EA 2015	Crit Care Med	Um dos seguintes: EuroSCORE ≥ 6 , FEVE $< 50\%$, IAM ou angina instável recente (< 14 dias), ou cirurgia combinada	Fluidos, inotrópicos e transfusão sanguínea	Saída de CEC até 8 horas após cirurgia	IC $> 3.0 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^{-2}$, VSI $\geq 35 \text{ mL m}^{-2}$, aumento PVC $\geq 4 \text{ mmHg}$, Ht $> 28\%$	Monitor de DC LiDCOrapid™, ECO TE	FC $70-100 \text{ bpm}$, $\text{ScvO}_2 > 70\%$, lactato $< 3 \text{ mmol L}^{-1}$, Ht $> 28\%$, Diurese $> 0.5 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$
Polonen P 2000	Anesth Analg	Cirurgia cardíaca eletiva	Fluidos, inotrópicos, vasodiladores e transfusão sanguínea	8 horas após cirurgia	$\text{SvO}_2 > 70\%$, lactato $\leq 2.0 \text{ mmol L}^{-1}$, IC $> 2.5 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^{-2}$, PCP $12-18 \text{ mmHg}$, PAM $60-90 \text{ mmHg}$, Hb $\geq 100 \text{ g L}^{-1}$	Termodiluição, cateter de artéria pulmonar	IC $> 2.5 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^{-2}$, PCP $12-18 \text{ mmHg}$, PAM $60-90 \text{ mmHg}$, Hb $\geq 100 \text{ g L}^{-1}$
Smetkin AA 2009	Acta Anaesthesiol Scand	Pacientes ASA II–III e agendados para RM sem CEC	Fluidos, inotrópicos, vasodiladores, diurético e transfusão sanguínea	Da indução anestésica até 6 horas após cirurgia	IVSIT $850-1000 \text{ mL m}^{-2}$, PAM $60-100 \text{ mmHg}$, FC $< 90 \text{ bpm}$, $\text{SvO}_2 > 60\%$, IC $> 2 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^{-2}$, Hb $> 8 \text{ g dL}^{-1}$	Monitor de DC PiCCOplus, CeVOX: cateter de saturação venosa central contínua	PVC $6-14 \text{ mmHg}$, PAM $60-100 \text{ mmHg}$, FC $< 90 \text{ bpm}$

Figura 9. Odds ratio para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a incidência de complicações.

Abreviações: IC 95%: intervalo de confiança 95%; M-H: Mantel-Haenszel; TGM= Terapia Guiada por Metas

Figura 10. Forest plot que demonstra o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre o tempo de internação hospitalar

Abreviações: IC 95%: intervalo de confiança 95%; IV: variância inversa; TGM= Terapia Guiada por Metas

Figura 11 Odds ratio para o efeito da terapia hemodinâmica guiada por metas sobre a mortalidade.

Abreviações: IC 95%: intervalo de confiança 95%. M-H: Mantel-Haenszel; TGM= Terapia Guiada por Metas

6. Discussão

O presente estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado, prospectivo e controlado que compara uma terapia de ressuscitação hemodinâmica guiada por metas com uma terapêutica hemodinâmica convencional em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca. Nossos dados demonstram que o grupo TGM apresentou menor incidência de complicações graves, incluindo redução da incidência de infecção e de síndrome do baixo débito cardíaco quando comparado ao grupo controle. Além disso, o grupo TGM necessitou de inotrópicos e vasopressores por um tempo menor no período pós-operatório.

Os primeiros estudos de terapia hemodinâmica perioperatória utilizaram o cateter de artéria pulmonar (CAP). Recentemente, tecnologias menos invasivas de medida do débito cardíaco tornaram-se disponíveis devido à preocupação de complicações do CAP. A maioria dos dispositivos é fácil de usar e possibilita monitorização hemodinâmica contínua. O débito cardíaco é mensurado pela análise da onda de pulso arterial e é menos operador-dependente comparado ao ecocardiograma. O *LiDCOrapid* é um sistema calibrado batimento a batimento que utiliza a análise da força de pulso, tecnologia que considera a diferença entre a quantidade de sangue que entra na circulação e o sangue que retorna da periferia.(86)

A terapia guiada por metas constitui uma estratégia de otimização hemodinâmica em que se documentou melhora dos desfechos clínicos em cirurgia não-cardíaca em estudos randomizados e metanálises.(6, 56, 87-89) Estes estudos foram conduzidos em populações diferentes, através de técnicas

de monitorização hemodinâmica variadas e metas de intervenção distintas. Em cirurgia cardíaca, esta estratégia não foi extensamente investigada. Nosso estudo não demonstrou redução da mortalidade no grupo TGM, dado que corrobora com estudo recente.(7) e com a análise integrada de informações do nosso estudo com outros por meio da metanálise. Em cirurgia cardíaca, a baixa mortalidade do procedimento demandaria a inclusão de um grande número de pacientes a fim de uma intervenção demonstrar redução de mortalidade.

Entretanto, a morbidade em cirurgia cardíaca é ainda elevada como foi demonstrado pela elevada taxa de complicações do nosso estudo. Welsby relatou que pacientes que apresentaram complicações não-cardíacas apresentaram o dobro da mortalidade em relação àqueles com complicação cardíaca e 7 vezes mais do que os pacientes sem complicações.(90) Nossa população foi composta de pacientes com EuroSCORE em torno de 4 e uma prevalência elevada de comorbidades que aumentam o risco cardiovascular tais como hipertensão arterial, diabetes e isquemia miocárdica prévia. Uma proporção considerável da nossa população possuía algum grau de disfunção do ventrículo esquerdo. Além disso, o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é um hospital de referência nacional para cirurgia cardíaca, fato que contribuiu para a maior complexidade dos casos e gravidade dos pacientes. Ao contrário do nosso estudo, estudos anteriores foram realizados em populações de riscos baixo e intermediário.(7)

Houve redução do desfecho combinado de morte em 30 dias e complicações graves no grupo TGM quando comparado ao grupo controle. O

grupo TGM apresentou menor incidência de síndrome do baixo débito cardíaco e necessidade reduzida de inotrópico e de vasopressor. Existe evidência que sugere que a síndrome do baixo débito cardíaco seja a principal causa de complicações no pós-operatório de cirurgia cardíaca.(91) Goepfert demonstrou que a terapia guiada por metas em cirurgia cardíaca diminuiu a necessidade de uso de suporte vasopressor e inotrópico.(92) A incidência aumentada de infecções no grupo controle pode ter um racional fisiopatológico além da própria internação prolongada em UTI. No perioperatório, a hipovolemia relativa acarreta vasoconstrição esplâncnica e musculoesquelética e, conseqüentemente, hipóxia tecidual e quebra de barreira na mucosa gastrointestinal. Isto pode gerar translocação bacteriana e liberação de citocinas, assim como diminuição da imunidade da mucosa extraintestinal e suscetibilidade aumentada a infecções.(93, 94) A incidência aumentada de infecção no grupo não otimizado também foi um achado encontrado em metanálise de cirurgia não-cardíaca.(95)

Não houve diferenças entre os grupos em relação aos parâmetros de perfusão tecidual atualmente disponíveis na rotina diária da UTI, tanto nas primeiras horas do pós-operatório imediato quanto nos primeiros três dias do pós-operatório. Polonen (70) utilizou um algoritmo para manter uma $SvO_2 > 70\%$ e lactato $< 2 \text{ mmol/L}$ e demonstrou redução de morbidade e do tempo de internação hospitalar comparado ao protocolo institucional. No entanto, deve-se notar que tanto a SvO_2 quanto o lactato são marcadores ruins de hipoperfusão tecidual em cirurgia cardíaca que limitam o seu uso como metas hemodinâmicas. A hiperlactatemia é um fenômeno comum em cirurgia cardíaca

e está associada a maior taxa de mortalidade.(96-98) A elevação do lactato em cirurgia cardíaca pode estar relacionada a vários fatores como circulação extracorpórea, pinçamento aórtico, cardioplegia e injúria de isquemia-reperfusão. Alguns estudos revelaram ausência de evidência de hipoperfusão tecidual clínica ou hemodinâmica na vigência de hiperlactatemia.(99, 100) Da mesma forma, outro estudo mostrou que tanto uma saturação venosa central de oxigênio baixa ($\leq 60,8\%$) quanto elevada ($\geq 77,4\%$) pode representar um sinal de disóxia tecidual no perioperatório de cirurgia cardíaca.(101)

O protocolo do nosso estudo foi iniciado na sala operatória para garantir suporte hemodinâmico na fase aguda do insulto traumático a fim de antecipar e prevenir a instalação de disfunção orgânica. O índice cardíaco de 3 L/min/m^2 foi selecionado a partir de estudo prévio que demonstrou redução de complicações numa população de alto risco submetida a cirurgia não-cardíaca.(102) Na análise das intervenções efetuadas nas primeiras 8 horas do pós-operatório, o grupo TGM recebeu maior quantidade de fluidos em relação ao grupo controle e não houve diferença em relação à prescrição de dobutamina e transfusão de hemácias. Desta forma, postulamos que o protocolo hemodinâmico guiado por um monitor de débito cardíaco pode ter facilitado a equipe assistencial a reavaliar continuamente a condição hemodinâmica, reconhecer precocemente a hipóxia tecidual e instituir uma terapêutica hemodinâmica correta. Por outro lado, a estratégia de otimização pode também prevenir consequências deletérias relacionadas à administração excessiva de fluidos e inotrópicos. Em um cenário perioperatório favorável como ausência de intercorrências no intraoperatório, boa técnica cirúrgica e

anestésica e resposta apropriada ao trauma, a instituição de uma terapêutica supranormal pode acarretar prejuízos como demonstrado em outros estudos.(103, 104)

O protocolo institucional padrão de suporte hemodinâmico no Instituto do Coração inclui o uso rotineiro da dobutamina como agente facilitador do desmame da circulação extracorpórea.(105) Este uso preemptivo pode ter contribuído para não se encontrar diferença entre os grupos na dose cumulativa de dobutamina recebida durante a intervenção. A baixa incidência de transfusão de concentrado de hemácias na fase de ressuscitação ocorreu em concordância com estudo recente que demonstrou segurança da estratégia restritiva de transfusão no perioperatório de cirurgia cardíaca.(106)

Em pacientes sépticos, foram publicados 3 grandes estudos multicêntricos randomizados que demonstraram que a terapia guiada por metas não oferece vantagens clinicamente relevantes quando comparada ao tratamento padrão.(107-109) Uma possível explicação para estes achados é o contexto diferente em que a TGM foi aplicada e o momento de intervenção ter sido variável visto que o momento de admissão ocorre em diferentes estágios da doença. Além disso, os estudos positivos iniciais em sepse pode ter disseminado a prática da TGM e ter melhorado o cuidado de pacientes do grupo controle dos estudos multicêntricos. Em pacientes cirúrgicos, a magnitude da disfunção orgânica parece ser melhor prevista e a estratégia de tratamento melhor definida. Ao contrário da sepse, a prática da TGM não parece se encontrar implementada no contexto perioperatório.(62)

O nosso estudo apresenta limitações. Este é um estudo unicêntrico realizado num hospital referência nacional, fato que poderia comprometer a generalização dos resultados. Além disso, como toda metodologia que avalia a TGM, o cegamento da equipe assistencial não é possível pelo desenho do estudo. Para reduzir potenciais vieses, a avaliação de complicações e de outros desfechos foi realizada por investigadores independentes que não tinham conhecimento do grupo alocado. O monitor hemodinâmico ideal ainda não está disponível. No futuro, estudos que utilizam monitorização multimodal de detecção de falência orgânica na fase inicial e que contemplem mecanismos moleculares e marcadores poderiam individualizar com melhor eficácia a terapêutica hemodinâmica perioperatória. Outra possível limitação é que a intervenção que aplicamos a TGM pelo tempo padrão de 8 horas em pacientes provavelmente diferentes que apresentaram uma resposta ao trauma conforme diferenças epigenéticas e fenotípicas. Futuros estudos devem possibilitar o prolongamento de tratamento a alguns pacientes em que a hibernação do miocárdio se estende além das primeiras horas do pós-operatório.

7. Conclusões

A aplicação da terapia de ressuscitação hemodinâmica guiada por metas em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca reduziu o desfecho combinado de óbito e/ou complicações graves em 30 dias, às custas de menor incidência de síndrome do baixo débito cardíaco e infecção. Além disso, o grupo tratado baseado em metas apresentou menor tempo de internação em UTI e no hospital e menor necessidade de inotrópicos e vasopressores no pós-operatório.

Assim, a terapia de ressuscitação hemodinâmica deve ser considerada nos pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca.

Referências bibliográficas

1. Cooley DA, Frazier OH. The past 50 years of cardiovascular surgery. *Circulation*. 2000;102(20 Suppl 4):IV87-93.
2. Northrup WF, 3rd, Emery RW, Nicoloff DM, Lillehei TJ, Holter AR, Blake DP. Opposite trends in coronary artery and valve surgery in a large multisurgeon practice, 1979-1999. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(2):488-95.
3. Scott BH, Seifert FC, Grimson R, Glass PS. Octogenarians undergoing coronary artery bypass graft surgery: resource utilization, postoperative mortality, and morbidity. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;19(5):583-8.
4. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):816-22; discussion 22-3.
5. Ferguson TB, Jr., Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL, Committee STSND. A decade of change--risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(2):480-9; discussion 9-90.
6. 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.
7. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013;110(4):510-7.

8. Vincent JL. Determination of oxygen delivery and consumption versus cardiac index and oxygen extraction ratio. *Critical care clinics*. 1996;12(4):995-1006.
9. Vincent JL, De Backer D. Oxygen uptake/oxygen supply dependency: fact or fiction? *Acta anaesthesiologica Scandinavica Supplementum*. 1995;107:229-37.
10. Torres Filho IP, Spiess BD, Pittman RN, Barbee RW, Ward KR. Experimental analysis of critical oxygen delivery. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2005;288(3):H1071-9.
11. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011;364(7):656-65.
12. Bennett-Guerrero E. Hemodynamic goal-directed therapy in high-risk surgical patients. *Jama*. 2014;311(21):2177-8.
13. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit Care Med*. 1993;21(7):977-90.
14. 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.
15. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2729-32.
16. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
17. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict

ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004;32(3):691-9.

18. Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK. Cardiac output monitoring: an integrative perspective. *Crit Care*. 2011;15(2):214.

19. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *Jama*. 1996;276(11):889-97.

20. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, et al. 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.

21. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9484):472-7.

22. Yu DT, Platt R, Lanken PN, Black E, Sands KE, Schwartz JS, et al. Relationship of pulmonary artery catheter use to mortality and resource utilization in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31(12):2734-41.

23. Bernard GR, Sopko G, Cerra F, Demling R, Edmunds H, Kaplan S, et al. Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes: National Heart, Lung, and Blood Institute and Food and Drug Administration Workshop Report. Consensus Statement. *Jama*. 2000;283(19):2568-72.

24. Erlanger J HD. An experimental study of blood pressure and of pulse pressure in man. *Johns Hopkins Medical Records*. 1904;12:145-378.

25. Pearse RM, Ikram K, Barry J. Equipment review: an appraisal of the LiDCO plus method of measuring cardiac output. *Crit Care*. 2004;8(3):190-5.

26. Cariou A, Monchi M, Joly LM, Bellenfant F, Claessens YE, Thebert D, et al. Noninvasive cardiac output monitoring by aortic blood flow determination: evaluation of the Sometec Dynemo-3000 system. *Crit Care Med.* 1998;26(12):2066-72.
27. Singer M, Clarke J, Bennett ED. Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler. *Crit Care Med.* 1989;17(5):447-52.
28. Jaeggi P, Hofer CK, Klaghofer R, Fodor P, Genoni M, Zollinger A. Measurement of cardiac output after cardiac surgery by a new transesophageal Doppler device. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17(2):217-20.
29. Moxon D, Pinder M, van Heerden PV, Parsons RW. Clinical evaluation of the HemoSonic monitor in cardiac surgical patients in the ICU. *Anaesthesia and intensive care.* 2003;31(4):408-11.
30. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002;121(6):2000-8.
31. Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med.* 2003;29(3):352-60.
32. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth.* 2005;95(6):746-55.
33. Cannesson M, Musard H, Desebbe O, Boucau C, Simon R, Henaine R, et al. The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/FloTrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg.* 2009;108(2):513-7.
34. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, et al. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume

loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2002;28(4):392-8.

35. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1399-404.

36. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, et al. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg.* 2001;92(4):984-9.

37. Hofer CK, Senn A, Weibel L, Zollinger A. Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system. *Crit Care.* 2008;12(3):R82.

38. Kobayashi M, Koh M, Irinoda T, Meguro E, Hayakawa Y, Takagane A. Stroke volume variation as a predictor of intravascular volume depression and possible hypotension during the early postoperative period after esophagectomy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(5):1371-7.

39. Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, et al. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(6):671-6.

40. Biais M, Vidil L, Sarabay P, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device. *Crit Care.* 2009;13(6):R195.

41. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1402-7.

42. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising. *Intensive Care Med.* 2008;34(4):659-63.

43. Teboul JL, Monnet X. Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(3):334-9.
44. 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.
45. Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, et al. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ*. 1999;318(7191):1099-103.
46. Pearse RM, Rhodes A, Grounds RM. Clinical review: how to optimize management of high-risk surgical patients. *Crit Care*. 2004;8(6):503-7.
47. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med*. 2010;36(8):1327-32.
48. Lees N, Hamilton M, Rhodes A. Clinical review: Goal-directed therapy in high risk surgical patients. *Crit Care*. 2009;13(5):231.
49. Cecconi M, Fasano N, Langiano N, Divella M, Costa MG, Rhodes A, et al. Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia. *Crit Care*. 2011;15(3):R132.
50. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 2000;28(10):3396-404.
51. Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Münch C, Gabbanelli V, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest*. 2007;132(6):1817-24.

52. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ*. 1997;315(7113):909-12.
53. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg*. 2006;93(9):1069-76.
54. Salzwedel C, Puig J, Carstens A, Bein B, Molnar Z, Kiss K, et al. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care*. 2013;17(5):R191.
55. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, et al. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *Br J Anaesth*. 2012;108(1):53-62.
56. 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.
57. 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.
58. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2002;30(8):1686-92.
59. Boyd O, Jackson N. How is risk defined in high-risk surgical patient management? *Crit Care*. 2005;9(4):390-6.

60. Poeze M, Greve JW, Ramsay G. Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Crit Care*. 2005;9(6):R771-9.
61. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004082.
62. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care*. 2011;15(4):R197.
63. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333(16):1025-32.
64. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994;330(24):1717-22.
65. Ebm C, Cecconi M, Sutton L, Rhodes A. A cost-effectiveness analysis of postoperative goal-directed therapy for high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1194-203.
66. Guest JF, Boyd O, Hart WM, Grounds RM, Bennett ED. A cost analysis of a treatment policy of a deliberate perioperative increase in oxygen delivery in high risk surgical patients. *Intensive Care Med*. 1997;23(1):85-90.
67. Fenwick E, Wilson J, Sculpher M, Claxton K. Pre-operative optimisation employing dopexamine or adrenaline for patients undergoing major elective surgery: a cost-effectiveness analysis. *Intensive Care Med*. 2002;28(5):599-608.

68. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. 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.
69. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg*. 1995;130(4):423-9.
70. 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.
71. 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.
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. Smetkin AA, Kirov MY, Kuzkov VV, Lenkin AI, Ereemeev AV, Slastilin VY, et al. Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during off-pump coronary surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(4):505-14.
74. Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roeher K, et al. Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2013;119(4):824-36.
75. Mason DJ, O'Grady M, Woods JP, McDonnell W. Assessment of lithium dilution cardiac output as a technique for measurement of cardiac output in dogs. *Am J Vet Res*. 2001;62(8):1255-61.

76. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(1):9-13.
77. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases.* 1987;40(5):373-83.
78. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1581-98.
79. 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.
80. Klugkist M, Sedemund-Adib B, Schmidtke C, Schmucker P, Sievers HH, Huppe M. [Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU): diagnosis of postoperative delirium in cardiac surgery]. *Anaesthesist.* 2008;57(5):464-74.
81. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American journal of infection control.* 1988;16(3):128-40.
82. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *American journal of infection control.* 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
83. Despotis GJ, Skubas NJ, Goodnough LT. Optimal management of bleeding and transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery.* 1999;11(2):84-104.
84. Moller CH, Perko MJ, Lund JT, Andersen LW, Kelbaek H, Madsen JK, et al. No major differences in 30-day outcomes in high-risk patients randomized to

off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: the best bypass surgery trial. *Circulation*. 2010;121(4):498-504.

85. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2010;152(11):726-32.

86. Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK. Cardiac output monitoring: an integrative perspective. *Critical Care*. 2011;15(2).

87. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2009;103(5):637-46.

88. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*. 2002;97(4):820-6.

89. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, Barclay GR, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth*. 2005;95(5):634-42.

90. Welsby IJ, Bennett-Guerrero E, Atwell D, White WD, Newman MF, Smith PK, et al. The association of complication type with mortality and prolonged stay after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2002;94(5):1072-8.

91. Michalopoulos A, Tzelepis G, Pavlides G, Kriaras J, Dafni U, Geroulanos S. Determinants of duration of ICU stay after coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 1996;77(2):208-12.

92. Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):96-103.

93. Holland J, Carey M, Hughes N, Sweeney K, Byrne PJ, Healy M, et al. Intraoperative splanchnic hypoperfusion, increased intestinal permeability, down-regulation of monocyte class II major histocompatibility complex expression, exaggerated acute phase response, and sepsis. *American journal of surgery*. 2005;190(3):393-400.
94. Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock*. 2007;28(4):384-93.
95. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(3):R154.
96. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*. 2003;123(5):1361-6.
97. O'Connor ED, Fraser JF. Hyperlactatemia in critical illness and cardiac surgery. *Crit Care*. 2010;14(3):421.
98. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):455-60.
99. Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 1997;25(1):46-51.
100. Bahlmann L, Misfeld M, Klaus S, Leptien A, Heringlake M, Schmucker P, et al. Myocardial redox state during coronary artery bypass grafting assessed with microdialysis. *Intensive Care Med*. 2004;30(5):889-94.
101. Perz S, Uhlig T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M, et al. Low and "supranormal" central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):52-9.

102. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care*. 2010;14(3):R118.
103. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med*. 1988;16(11):1117-20.
104. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth*. 2002;89(4):622-32.
105. Lewis KP. Early intervention of inotropic support in facilitating weaning from cardiopulmonary bypass: the New England Deaconess Hospital experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1993;7(4 Suppl 2):40-5.
106. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304(14):1559-67.
107. Investigators A, Group ACT, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496-506.
108. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-93.
109. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301-11.

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

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 ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: ..... SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo randomizado para avaliação da terapia guiada por metas em cirurgia cardíaca de alto risco.
PESQUISADOR : Ludhmila Abrahão Hajjar
CARGO/FUNÇÃO: Médica / Coordenadora de UTI INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 103034
UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica – Instituto do Coração
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

A cirurgia do coração é um procedimento de grande porte que causa estresse no organismo e precisa ser vigiada por toda a equipe durante a sua internação. Um acontecimento muito freqüente após a cirurgia é a diminuição da capacidade do coração em fornecer oxigênio adequadamente aos nossos órgãos. Isto pode ocorrer devido a fatores como perda de sangue e líquidos, dificuldades enfrentadas pelo cirurgião durante a cirurgia, inflamação aumentada, maior tempo de cirurgia, enfraquecimento do coração e dilatação dos vasos sanguíneos.

Ainda não existe uma concordância entre os médicos do mundo inteiro sobre a melhor forma de melhorar o rendimento do coração numa cirurgia cardíaca.

Este estudo pretende avaliar se é melhor tratar este problema obedecendo-se às orientações de um guia de tratamento. Alguns equipamentos podem medir o rendimento do coração e o que será utilizado neste estudo chama-se LiDCO Rapid, que não causa nenhum problema à sua saúde.

Neste estudo os participantes serão divididos em dois grupos. Em qualquer grupo de tratamento, haverá administração de soro, medicação que aumenta o bombeamento do coração e transfusão de sangue. Se você for escolhido para o primeiro grupo, você receberá este tratamento conforme as regras de um guia para melhorar a oxigenação do organismo. No segundo grupo, este tratamento será aplicado de acordo conforme a decisão da equipe médica que realizará sua assistência dentro do hospital. Pretendemos avaliar se a aplicação deste guia poderá diminuir complicações e o número de dias de sua internação na UTI.

A sua participação no estudo não trará risco adicional em qualquer grupo de tratamento.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são a Dra Ludhmila Abrahão Hajjar e o Dr Eduardo Atsushi Osawa que podem ser encontrados no endereço Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, número 44 - InCor - HC-FMUSP CEP 05403-000 Telefone(s) 3069 5456 ou 3069-5232.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

Você estará livre para retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer obstáculo para continuar o tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes e não serão divulgados dados pessoais de nenhum paciente. Não haverá despesas para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Não haverá também pagamento pela sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "ESTUDO RANDOMIZADO PARA AVALIAÇÃO DA TERAPIA GUIADA POR METAS EM CIRURGIA CARDÍACA DE ALTO RISCO". Eu discuti com o Dra Ludhmila Abrahão Hajjar sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos que serão realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos constantes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura do paciente/representante legal

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP**

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 ____ / ____ / ____

Apêndice B - Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0565/11

Título: ESTUDO RANDOMIZADO PARA AVALIAÇÃO DA TERAPIA GUIADA POR METAS EM CIRURGIA CARDÍACA DE ALTO RISCO.

Pesquisador Responsável: Ludhmila Abrahão Hajjar

Pesquisador Executante: Eduardo Atsushi Osawa

Co-autores: Eduardo Atsushi Osawa, Filomena R. B. G. Galas, Marcia Rodrigues Sundin Dias, Julia Tizue Fukushima, Juliano Pinheiro de Almeida, Neco Kawamura de Lacerda Marçal, Chiara Scaglioni Tessmer Gatto, Ligia Ferreira dos Santos, Célia Maria Puttini, Fábio Jatene, Fábio Gaiotto, Noedir Stolf, José Otávio Costa Auler Junior, David Bennett, Ludhmila Abrahão Hajjar.

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 17/08/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) a elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 18 de Agosto de 2011

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

22/08/11
CAPPesq

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Apêndice C - Instrumento de coleta de dados

GRICS

Goal-directed Resuscitation in High-risk Patients Undergoing Cardiac Surgery

RANDOMIZAÇÃO

DADOS DEMOGRÁFICOS

1. Código de randomização: _____
2. Grupo: ☐ GDT (1) ☐ Controle (2)
3. Nome do paciente: _____
4. RGHC: _____
5. Data de nascimento: ____/____/____
6. Sexo: ☐ Masculino (1) ☐ Feminino (2)
7. Peso (kg): _____
8. Altura (cm): _____
9. EuroSCORE: _____
10. Data da randomização: ____/____/____

Para inclusão no estudo, o paciente deve preencher TODOS os critérios de inclusão e NENHUM critério de exclusão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Assinou termo de consentimento? ☐ Sim ☐ Não
2. Um dos seguintes (circular letra): ☐ Sim ☐ Não
  - a. EuroSCORE ≥ 6
  - b. FEVE $< 50\%$
  - c. IAM recente
  - d. Doença arterial extra-cardíaca
  - e. Angina instável
  - f. Cirurgia combinada
3. Cirurgia de revascularização do miocárdio, valvar ou combinada ☐ Sim ☐ Não

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

4. Paciente com idade menor que 18 anos? ☐ Sim ☐ Não
5. Diagnóstico de cardiopatia congênita? ☐ Sim ☐ Não
6. Endocardite infecciosa documentada ou clinicamente suspeita ☐ Sim ☐ Não
7. Hipertensão pulmonar (PSAP ≥ 40 mmHg ou PMAP ≥ 25 mmHg)? ☐ Sim ☐ Não
8. Choque cardiogênico ou uso de dobutamina no pré-operatório? ☐ Sim ☐ Não
9. Necessidade de BIA? ☐ Sim ☐ Não
10. Dose de noradrenalina superior a 1 mcg/kg/min após saída de CEC? ☐ Sim ☐ Não
11. Cirurgia de emergência? ☐ Sim ☐ Não
12. IAM nas últimas 48 horas? ☐ Sim ☐ Não
13. Gestante? ☐ Sim ☐ Não

Apêndice C - Instrumento de coleta de dados

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1. FEVE: ____ %
2. Cirurgia cardíaca prévia ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
3. IC: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
 NYHA: ☐ I (1) ☐ II (2) ☐ III (3) ☐ IV (4)
4. IAM prévio: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
5. Hipertensão arterial: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
6. Doença vascular periférica: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
7. DPOC: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
8. Dislipidemia: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
9. Tabagista atual: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
10. Tabagista prévio (> 6 meses): ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
11. História de FA: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
12. Diabetes: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
13. Doença hepática: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
14. Hipotireoidismo: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
15. AVC prévio: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
16. Uso prévio de iECA/BRA ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
17. Uso prévio de beta-bloqueador ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
18. Creatinina basal: _____

DADOS INTRA-OPERATÓRIOS

19. Data da cirurgia: ____/____/____
20. Hora início (anestesia): ____:____
21. Hora término (anestesia): ____:____
22. Tipo de cirurgia
☐ RM
 Número de enxertos: _____
 Tipos de enxertos:
 Mamária: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
 Radial: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
 Veia safena: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
☐ Troca valvar aórtica
☐ Combinada (RM + TVAo)
23. Tempo de CEC (minutos): _____
24. Tempo de anóxia (minutos): _____
25. Balanço hídrico (ml): _____
26. Diurese (ml/kg/h): _____
27. Transfusão: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)
 a. Concentrado de hemácias: _____ unidades
 b. Plasma fresco congelado: _____ unidades
 c. Concentrado de plaquetas: _____ unidades
 d. Crioprecipitado: _____ unidades
28. Infusão de líquidos
 a. Cristalóide: _____ ml
 b. Albumina: _____ ml

Apêndice C - Instrumento de coleta de dados

29. Priming

a. Fluidos: _____ ml

30. Drogas vasoativas

a. Dobutamina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)
b. Dopamina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)
c. Nitroglicerina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)
d. Nitroprussiato:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)
e. Norepinefrina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)
f. Epinefrina:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)
g. Óxido nítrico:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)
h. Levosimendan:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)
i. Milrinone:	☐ Sim (1)	☐ Não (0)

DESFECHOS PÓS-OPERATÓRIOS

31. Data de admissão na UTI: ____/____/____

32. Horário de admissão na UTI: ____:____

33. Reoperação: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

34. Causa de reoperação:

- ☐ Sangramento (1) ☐ Tamponamento (2) ☐ Isquemia (3)
- ☐ Outros (4): _____

35. VM:

a. Data da extubação: ____/____/____

b. Horário da extubação: ____:____

36. Uso de inotrópicos (dobutamina/epinefrina/milrinone):

a. Data de suspensão do inotrópico: ____/____/____

b. Horário da suspensão do inotrópico: ____:____

37. Uso de vasopressor (noradrenalina/vasopressina):

a. Data de suspensão de vasopressor: ____/____/____

b. Horário da suspensão do vasopressor: ____:____

38. Choque cardiogênico: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

39. Necessidade de BIA no pós-operatório: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

40. Tempo de internação na UTI:

a. Data da alta da UTI: ____/____/____

b. Horário da alta da UTI: ____:____

41. Reinternação na UTI ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

a. Data da reinternação na UTI: ____/____/____

b. Motivo de reinternação na UTI:

- ☐ Sepses / choque séptico (1)
- ☐ ICO aguda (2)
- ☐ Choque cardiogênico / arritmia (3)
- ☐ Outros (4): _____

42. Data da alta hospitalar: ____/____/____

43. Óbito: ☐ Sim (1) ☐ Não (0)

a. Data: ____/____/____

Apêndice C - Instrumento de coleta de dados

AValiação Hemodinâmica nas Primeiras 24 Horas Após Cirurgia Cardíaca

	Início SO	Saída CEC	Admissão	4h	8h	12h	24h
FC							
PAM							
SvO ₂							
Lactato							
Gap pCO ₂							
BE							
Hb							
Ht							
PaO ₂							
PvO ₂							
BNP							

INTERVENÇÕES NAS PRIMEIRAS 8 HORAS

Cristalóide: _____ml

Concentrado de hemácias: _____ U

Dose total de dobutamina: _____mcg/kg

EuroSCORE

Fatores relacionados ao paciente:

Idade > 60 anos (1 ponto a cada 5 anos acima de 60) _____

Sexo: ☐ Masculino (0 ponto) ☐ Feminino (1 ponto) _____

DPOC (uso prolongado de BD ou corticoesteróide): ☐ Sim (1 ponto) ☐ Não (0 ponto) _____

Doença arterial não-cardíaca: ☐ Sim (2 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____
(Estenose de carótida>50%, claudicação, cirurgia de aneurisma de aorta abdominal, doença vascular periférica)

Doença neurológica incapacitante: ☐ Sim (2 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____

Cirurgia cardíaca prévia (abertura de pericárdio): ☐ Sim (3 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____

Creatinina prévia > 2.0mg/dL: ☐ Sim (2 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____

Endocardite ativa: ☐ Sim (3 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____

Estado pré-operatório crítico: ☐ Sim (3 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____
(BIA pré-operatório, pós-PCR, arritmia ventricular, VM pré-operatório, IRA pré-operatório)

Fatores relacionados ao coração:

Angina instável: ☐ Sim (2 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____

Função VE: ☐ >50% (0 ponto) ☐ <50% e >30% (1 ponto) ☐ <30% (3 pontos) _____

Infarto recente (até 90 dias): ☐ Sim (2 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____

Hipertensão pulmonar: ☐ Sim (2 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____

Fatores relacionados à cirurgia:

Cirurgia de emergência: ☐ Sim (2 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____

Apêndice C - Instrumento de coleta de dados

Combinada (outro além de RM): ☐ Sim (2 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____

Cirurgia torácica ou de aorta: ☐ Sim (3 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____

CIV pós-infarto: ☐ Sim (4 pontos) ☐ Não (0 ponto) _____

Total EuroSCORE: _____

Charlson Comorbidity Score

Condição	Pontos	Condição	Pontos
Infarto do Miocárdio (1 Ponto)		Hemiplegia (2 Pontos)	
ICC (1 Ponto)		Insuficiência Renal Crônica (2 Pontos)	
Doença cerebrovascular (1 Ponto)		Diabetes com lesão de órgão alvo (2 Pontos)	
Doença vascular periférica (1 Ponto)		Neoplasia últimos 5 anos (2 Pontos)	
Demência (1 Ponto)		Linfoma (2 Pontos)	
DPOC (1 Ponto)		Leucemia (2 Pontos)	
Doença do tecido conjuntivo (1 Ponto)		Doença Hepática Child B ou C (3 Pontos)	
Doença ulcerosa péptica (1 Ponto)		Metástases (6 Pontos)	
Doença Hepática Child A (1 Ponto)		AIDS (6 Pontos)	
Diabetes (1 Ponto)		Total sem Ajuste para Idade (Índice de Charlson)	

AJUSTE PARA IDADE

0-49 ANOS: 0 PONTO
 50-59 ANOS: +1 PONTO
 60-69 ANOS: +2 PONTOS
 70-79 ANOS: +3 PONTOS
 80-89 ANOS: +4 PONTOS
 90-99 ANOS: +5 PONTOS
 >=100 ANOS: +6 PONTOS

Apêndice C - Instrumento de coleta de dados

SAPS 3 (ADMISSÃO)

Idade:			
☐ <40 anos (0 ponto)	☐ ≥ 40 e < 60 anos (5 pontos)	☐ ≥ 60 e < 70 anos (9 pontos)	
☐ ≥ 70 e <75 anos (13 pontos)	☐ ≥ 75 e <80 anos (15 pontos)	☐ >80 anos (18 pontos)	_____
Tempo de internação antes da admissão na UTI:			
☐ ≥ 28 dias (7 pontos)	☐ ≥14 e <28 dias (6 pontos)	☐ <14 dias (0 pontos)	_____
Origem da admissão			
☐ Centro Cirúrgico (0 pontos)	☐ Pronto-Socorro (5 pontos)	☐ Outra UTI (7 pontos)	_____
Drogas vasoativas			
☐ Sim (3 pontos)	☐ Não (0 pontos)		_____
Comorbidades:			
Câncer metastático	☐ Sim (11 pontos)	☐ Não (0 ponto)	_____
Terapia antineoplásica	☐ Sim (3 pontos)	☐ Não (0 ponto)	_____
Câncer hematológico	☐ Sim (6 pontos)	☐ Não (0 ponto)	_____
IC NYHA IV	☐ Sim (6 pontos)	☐ Não (0 ponto)	_____
Cirrose	☐ Sim (8 pontos)	☐ Não (0 ponto)	_____
AIDS	☐ Sim (8 pontos)	☐ Não (0 ponto)	_____
Admissão na UTI (16 pontos):			
☐ Planejado (0 pontos)	☐ Não planejado (3 pontos)		_____
Cirurgia:			
☐ Eletiva (0 ponto)	☐ Emergência (6 pontos)		_____
Sítio da cirurgia:			
☐ RM sem valva (-6 pontos)	☐ Valvar ou combinada (0 ponto)		_____
Infecção na admissão na UTI:			
Nosocomial:	☐ Sim (4 pontos)	☐ Não (0 ponto)	_____
Respiratória:	☐ Sim (5 pontos)	☐ Não (0 ponto)	_____
Glasgow:			
☐ ≥ 13 (0 ponto)	☐ 12 – 7 (2 pontos)	☐ 6 (7 pontos)	
☐ 5 (10 pontos)	☐ 3-4 (15 pontos)		_____
Bilirrubina:			
☐ <2mg/dL (0 ponto)	☐ 2-6mg/dL (4 pontos)	☐ >6mg/dL (5 pontos)	_____
Temperatura:			
☐ ≥34.5°C (0 ponto)	☐ <34.5°C (7 pontos)		_____
Creatinina:			
☐ <1.2 (0 ponto)	☐ ≥1.2 e <2.0 (2 pontos)	☐ >2.0 e <3.5 (7 pontos)	
☐ >3.5 (8 pontos)			_____
FC:			
☐ <120 (0 pontos)	☐ ≥120 e <160 (5 pontos)	☐ ≥160 (7 pontos)	_____
Leucócitos:			
☐ <15000 (0 ponto)	☐ ≥ 15000 (2 pontos)		_____
pH:			
☐ ≥7.25 (0 ponto)	☐ <7.25 (3 pontos)		_____
Plaquetas:			
☐ ≥ 100mil (0 ponto)	☐ <100 e ≥50mil (5 pontos)		
☐ <50 e ≥20mil (8 pontos)	☐ <20mil (13 pontos)		_____
PAS:			
☐ >120mmHg (0 ponto)	☐ <120 e ≥70mmHg (3 pontos)		
☐ <70 e >40mmHg (8 pontos)	☐ <40mmHg (11 pontos)		_____
Oxigenação:			
☐ PaO2>60mmHg e sem VM (0 ponto)	☐ PaO2<60 e sem VM (5 pontos)		
☐ PaO2/FiO2 ≥ 100 em VM (7 pontos)	☐ PaO2/FiO2<100 em VM (11 pontos)		_____
Total: _____			

Apêndice C - Instrumento de coleta de dados

FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 24 – 28)

INFORMAÇÕES GERAIS					
	24	25	26	27	28
1. Dia do estudo	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
2. Data do estudo	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
3. FC (maior)					
4. PAM (menor)					
5. PVC (maior)					
6. SvO ₂ (menor)					
7. Lactato (maior)					
BALANÇO E FUNÇÃO RENAL					
8. Diurese (ml/kg/h)					
9. BH (ml)					
10. Cristalóides (ml)					
11. Na (mEq/L)					
12. Diálise	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
RIFLE					
13. Diurese<0.5 ml/kg/h em 6h	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
14. Diurese<0.5 ml/kg/h em 12h	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
15. Diurese<0.3ml/kg/h em 24 h	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
CRITÉRIOS DE SOFA					
16. Menor PaO ₂ /FIO ₂					
17. Suporte respiratório?	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
18. Pior escore CV					
19. Maior BT (mg/dL)					
20. Menor Plaqueta (x10 ⁹ /L)					
21. Maior creatinina (mg/dL)					
22. Pior Glasgow					
23. Valor SOFA					

Escore CV (SOFA): 0 (PAM≥70mmHg), 1 (PAM<70 sem vasopressor), 2 (dopamina≤5mcg/kg/min ou dobutamina), 3 (dopamina>5mcg/kg/min ou adrenalina<0.1mcg/kg/min ou noradrenalina<0.1mcg/kg/min), 4 (dopamina>15mcg/kg/min ou adrenalina>0.1mcg/kg/min ou noradrenalina>0.1mcg/kg/min)

SatO₂: 99 – 100%: 150 mmHg / 96 – 98%: 100 mmHg / 92 – 95%: 75 mmHg / 88 - 91%: 60 mmHg

FIO₂: Cânula nasal: 1L/min=24%, 2L/min=28%, 3L/min=32%, 4L/min=36%. Máscara O₂: 5-6L/min=40%, 6-7L/min=50%, 7-8L/min=60%.

FORMULÁRIO DIÁRIO (DIAS 24 – 28)

	24	25	26	27	28
COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS					
24. AVC	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
25. Delirium	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
26. Convulsão	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES					
27. Taquiarritmia	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
28. Bradiarritmia	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
29. Isquemia (ECG + tropo>10x ref)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
30. Baixo débito	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
31. Maior CKMB					
32. Maior troponina					
33. Dobut (mg/kg)					
34. Norad (mcg/kg)					
COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS					
35. Infecção	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não
36. Sítio de infecção	☐ Pulmão ☐ Urina ☐ Corrente ☐ FO ☐ F. profunda ☐ Não definido	☐ Pulmão ☐ Urina ☐ Corrente ☐ FO ☐ F. profunda ☐ Não definido	☐ Pulmão ☐ Urina ☐ Corrente ☐ FO ☐ F. profunda ☐ Não definido	☐ Pulmão ☐ Urina ☐ Corrente ☐ FO ☐ F. profunda ☐ Não definido	☐ Pulmão ☐ Urina ☐ Corrente ☐ FO ☐ F. profunda ☐ Não definido
37. Tipo de infecção	☐ Infecção ☐ Seps ☐ Seps grave ☐ Choque	☐ Infecção ☐ Seps ☐ Seps grave ☐ Choque	☐ Infecção ☐ Seps ☐ Seps grave ☐ Choque	☐ Infecção ☐ Seps ☐ Seps grave ☐ Choque	☐ Infecção ☐ Seps ☐ Seps grave ☐ Choque
SANGRAMENTO E HEMODERIVADOS					
38. C. hemácias (U)					
39. PFC (U)					
40. C. plaquetas (U)					
41. C.Protromb. (fr)					
42. Drenos (ml)					