FABÍOLA PRIOR CALTABELOTTI

Efeitos respiratórios e hemodinâmicos da prova de volume em pacientes com choque e síndrome do desconforto respiratório agudo: um estudo observacional utilizando o ultrassom pulmonar

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

Programa de: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Caltabeloti, Fabíola Prior

Efeitos respiratórios e hemodinâmicos da prova de volume em pacientes com choque e síndrome do desconforto respiratório agudo : um estudo observacional utilizando o ultrassom pulmonar / Fabíola Prior Caltabeloti. -- São Paulo, 2014.

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

Orientador: José Otávio Costa Auler Júnior.

Descritores: 1.Pulmão/ultrassonografia 2.Síndrome do desconforto respiratório agudo 3.Choque séptico 4.Hidratação/utilização 5.Hemodinâmica 6.Ecocardiografia

USP/FM/DBD-228/14

Dedicatória

A meu marido João Neto pelo apoio incondicional em todos os momentos, mesmo naqueles em que a distância foi necessária para transformar meus sonhos em realidade.

Aos meus pais Odair e Eloisa, que me apresentaram a importância da persistência e da honestidade na conquista de meus objetivos.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior, orientador desta tese, pelo incentivo e disponibilidade demonstrados em todas as fases que levaram à concretização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Jean-Jacques Rouby, co-orientador desta tese, exímio pesquisador, sempre dedicado a me conduzir atenta aos mínimos detalhes em todas as etapas do processo de construção desta tese. Hoje, um dos responsáveis pela sedimentação das bases de meu conhecimento na área científica, possibilitando o desenvolvimento de novos projetos futuramente.

Ao Prof. Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson, pelo incentivo à carreira acadêmica.

À Dra. Qin Lu, pelas muitas horas de paciência dedicadas a refinar meus conhecimentos estatísticos e assegurar o padrão de qualidade das análises realizadas nesta tese.

Aos doutores Antoine Monsel, Charlotte Arbelot, Hélène Brisson e ao Serviço de Reanimação do Hospital Pitié Salpêtrière, pela ajuda na realização deste estudo e pelos ensinamentos transmitidos na área de Terapia Intensiva.

À Coordenação de Aperfeiçoamento ao Pessoal de Nível Superior, por acreditar em meu profissionalismo e permitir tanto a realização desta tese bem como a aquisição de conhecimento de alto nível no exterior.

A meu irmão Fabio, minhas cunhadas Arianne e Renata e minha tia Márcia, pelo apoio e incentivo em todos os momentos de ansiedade.

Ao meu irmão Fabrizio, pelo auxílio no esclarecimento de tantas dúvidas no campo da informática.

Ao meu sobrinho Pedro, pelo simples fato de me fazer sorrir.

Para a realização desta tese, Fabíola Prior Caltabeloti recebeu auxílio da Coordenação de Aperfeiçoamento ao Pessoal de Nível Superior (CAPES) de acordo com o Programa de Doutorado no Brasil com Estágio no Exterior – PDEE – Processo: BEX 6793/10-0.

NORMALIZAÇÃO

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. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	4
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3.1	Síndrome do desconforto respiratório agudo	7
3.2	Reposição volêmica nos pacientes com SDRA	9
3.3	O ultrassom pulmonar	11
4	MÉTODOS	15
4.1	Pacientes.....	16
4.2	Ventilação mecânica.....	18
4.3	Medidas hemodinâmicas	19
4.4	Medidas ecocardiográficas	20
4.5	Medidas do ultrassom pulmonar.....	22
4.6	Protocolo de estudo	28
4.7	Análise estatística.....	28
5	RESULTADOS	30
5.1	Características dos pacientes.....	31
5.2	Efeitos da infusão de fluidos na aeração pulmonar	33
5.3	Mudanças hemodinâmicas após a infusão de fluidos.....	35
5.4	Efeitos da administração de fluidos na oxigenação arterial, “shunt intrapulmonar” e fluxo sanguíneo regional pulmonar	37
6	DISCUSSÃO.....	40
6.1	Mecanismos dos efeitos respiratórios secundários à infusão de fluidos	41
6.2	Implicações clínicas.....	43
6.3	Limitações metodológicas.....	44
7	CONCLUSÕES	47
8	REFERÊNCIAS	49
9	APÊNDICE	58

Listas

Abreviaturas e siglas

A	Velocidade de onda de enchimento tardio
ANOVA	Análise de variância de uma via
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation score
B1	Linhas B espaçadas
B2	Linhas B coalescentes
bpm	Batimentos por minuto
C	Consolidação
CaO ₂	Conteúdo arterial de oxigênio
cm	Centímetros
cmH ₂ O	Centímetros de água
CvO ₂	Conteúdo venoso de oxigênio
D	Direito
D(A-v)O ₂	Diferença arteriovenosa de oxigênio
DC	Débito cardíaco
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DO ₂	Oferta de oxigênio
DP	Desvio padrão
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
dyn.sec.cm ⁻⁵ .m ²	dynas por segundo por centímetro à quinta por metro ao quadrado
E	Esquerdo
E	Velocidade de onda de enchimento precoce
e'	Velocidade de relaxamento precoce de deslocamento do anel mitral
E/A	Razão entre a velocidade de onda de enchimento precoce e tardio

E/e'	Razão entre a velocidade de onda de enchimento precoce e a velocidade de relaxamento do deslocamento do anel mitral
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FE	Fração de encurtamento
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
g/dL	Gramas por decilitro
IC	Índice cardíaco
ICU	Intensive care unit
irpm	Incursões respiratórias por minuto
IRVP	Índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	Índice de resistência vascular sistêmica
ITV	Integral velocidade-tempo
ITVAo	Integral velocidade-tempo aórtica
LISS	Lung injury severity score
LPA	Lesão pulmonar aguda
LUS	Lung ultrasound score
mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹	Miligrama por quilo por hora
µg.Kg ⁻¹ .h ⁻¹	Micrograma por quilo por hora
µg.Kg ⁻¹ .min	Micrograma por quilo por minuto
mL	Mililitros
mL/dL	Mililitro por decilitro
mL.Kg	Mililitros por quilograma
mL.m ⁻¹ .m ²	Mililitro por minuto por metro ao quadrado
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol.L	Milimol por litro
N	Normal
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
Palv	Pressão alveolar
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PAP	Pressão arterial pulmonar
PAPm	Pressão arterial pulmonar média

PEEP	Pressão positiva no final da expiração
PEEPi	PEEP intrínseca
PICCO	PULSION medical systems
Pmax	Pressão de pico
POAP	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
Ppl	Pressão de platô
PVC	Pressão venosa central
PvO ₂	Pressão venosa de oxigênio
QVa/Qt	Shunt intrapulmonar
SaO ₂	Saturação arterial de oxigênio
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA	The sequential organ failure assessment score
SvO ₂	Saturação venosa de oxigênio
TD	Tempo de desaceleração
UI.Kg ⁻¹	Unidade internacional por quilograma
UTI	Unidade de terapia intensiva
VC	Volume
VDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VO ₂	Consumo de oxigênio
VSFVE	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo

Figuras

Figura 1 -	As regiões de interesse avaliadas pelo ultrassom pulmonar.....	23
Figura 2 -	Imagens representativas ilustrando as mudanças ultrassonográficas pulmonares observadas em três pacientes com choque séptico e síndrome desconforto respiratório agudo.....	25
Figura 3 -	Fluxo sanguíneo regional pulmonar	27

Tabelas

Tabela 1 -	Características clínicas e cardiorrespiratórias no tempo basal de 32 pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e Choque Séptico	32
Tabela 2 -	Mudanças hemodinâmicas antes e após a infusão de fluidos	36

Gráficos

Gráfico 1 -	Distribuição regional da aeração pulmonar em 32 pacientes com choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo	33
Gráfico 2 -	Efeitos da infusão de fluidos no escore de ultrassom pulmonar (LUS) em 32 pacientes com choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo	34
Gráfico 3 -	Efeitos da infusão de fluidos na oxigenação arterial em 32 pacientes com choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo	37
Gráfico 4A -	Efeitos da infusão de fluidos no índice cardíaco em 32 pacientes com choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo	39
Gráfico 4B -	Efeitos da infusão de fluidos na integral velocidade-tempo (ITV) do fluxo sanguíneo arterial pulmonar em 32 pacientes com choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo	39

Resumo

Caltabeloti FP. *Efeitos respiratórios e hemodinâmicos da prova de volume em pacientes com choque e síndrome do desconforto respiratório agudo: um estudo observacional utilizando o ultrassom pulmonar* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2014.

Introdução: Este estudo foi desenhado para avaliar o impacto da reposição de fluidos na aeração pulmonar, oxigenação e hemodinâmica pacientes com diagnóstico de choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). **Métodos:** Durante o período de 1 ano, um estudo prospectivo observacional foi realizado com 32 pacientes com diagnóstico de choque séptico e SDRA. Os parâmetros cardiorrespiratórios foram mensurados utilizando um cateter de Swan-Ganz ($n = 29$) ou um cateter de PICCO ($n = 3$). A aeração pulmonar e o fluxo sanguíneo regional pulmonar foram avaliados pelo exame de ultrassom pulmonar à beira-leito. As medidas foram realizadas antes (T0), ao final (T1) e 40 minutos após (T2) a infusão de fluidos, consistindo em um litro de solução salina administrado em 30 minutos nas primeiras 48 horas do início do choque séptico e SDRA. **Resultados:** O escore de ultrassom pulmonar aumentou em 23% em T2, de 13 no tempo basal a 16 ($p < 0,001$). O índice cardíaco e as pressões de enchimento cardíaco aumentaram significativamente em T1 ($p < 0,001$) e retornaram aos valores de base em T2. O aumento no escore de ultrassom pulmonar secundário à infusão de fluidos foi estatisticamente correlacionado com o aumento do índice cardíaco e não foi associado ao aumento do "shunt" pulmonar ou ao aumento do fluxo sanguíneo regional pulmonar. Em T1, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ aumentou significativamente ($p < 0,005$) de 144 (123 – 198) a 165 (128 – 226) e retornou aos valores de base em T2, e o escore de ultrassom pulmonar continuou a aumentar. **Conclusão:** A reposição de fluidos precoce melhora transitoriamente a hemodinâmica e deteriora a aeração pulmonar. As mudanças na aeração podem ser observadas à beira-leito com o auxílio do ultrassom pulmonar e podem ser úteis como medida protetora contra a reposição excessiva de fluidos.

Descritores: Pulmão/ultrassonografia; Síndrome do desconforto respiratório agudo; Choque séptico; Hidratação/utilização; Hemodinâmica; Ecocardiografia

Summary

Caltabeloti FP. *Respiratory and hemodynamic effects of fluid loading in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a lung ultrasound observational study* [thesis]. "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

Introduction: The study was designed to assess the impact of fluid loading on lung aeration, oxygenation and hemodynamics in patients with septic shock and acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods:** During a 1-year period, a prospective observational study was performed in 32 patients with septic shock and ARDS. Cardiorespiratory parameters were measured using Swan Ganz (n=29) or PiCCO catheters (n=3). Lung aeration and regional pulmonary blood flows were measured using bedside transthoracic ultrasound. Measurements were performed before (T0), at the end of volume expansion (T1) and 40 minutes later (T2), consisting of 1-L of saline over 30 minutes during the first 48h following onset of septic shock and ARDS. **Results:** Lung ultrasound score increased by 23 % at T2, from 13 at baseline to 16 ($p<0.001$). Cardiac index and cardiac filling pressures increased significantly at T1 ($p<0.001$) and returned to control values at T2. The increase in lung ultrasound score was statistically correlated with fluid loading-induced increase in cardiac index and was not associated with increase in pulmonary shunt or regional pulmonary blood flow. At T1, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ significantly increased ($p < 0.005$) from 144 (123 to 198) to 165 (128 to 226) and returned to control values at T2 whereas lung ultrasound score continued to increase. **Conclusions:** Early fluid loading transitorily improves hemodynamics and oxygenation and worsens lung aeration. Aeration changes can be detected at the bedside by transthoracic lung ultrasound which may serve as a safeguard against excessive fluid loading.

Descriptors: Lung/ultrasonography; Acute respiratory distress syndrome; Septic shock; Fluid therapy/utilization; Hemodynamics; Ecocardiography

1 INTRODUÇÃO

A otimização da pré-carga com a infusão de fluidos é o elemento-chave do tratamento do choque séptico. Entretanto, a administração de fluidos pode contribuir para o edema pulmonar nos pacientes criticamente enfermos com diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), nos quais a permeabilidade alveolocapilar está aumentada. Uma resposta hemodinâmica positiva à infusão de fluidos definida pelo aumento do índice cardíaco (IC) ^[1,2] de 10% a 15%, poderia estar associada à deterioração da oxigenação arterial e perda da aeração pulmonar.

Dois mecanismos poderiam contribuir para a piora da troca de gases após a infusão de fluidos: o aumento do "shunt" pulmonar resultante do aumento do débito cardíaco (DC) e a diminuição da relação ventilação-perfusão induzida pelo edema pulmonar secundário ao aumento da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ^[3,4]. Por outro lado, em razão do comprometimento da vasoconstrição pulmonar hipóxica determinado pela inflamação sistêmica e pulmonar ^[3], um aumento da saturação venosa mista (SvO₂) poderia melhorar a oxigenação arterial se o fluxo sanguíneo pulmonar permanecesse inalterado nas regiões pulmonares não aeradas. Dessa forma, os mecanismos dos efeitos da reposição de volume na oxigenação arterial são difíceis de prever quando a SDRA está associada ao choque séptico.

Os determinantes respiratórios que influenciam a oxigenação como a POAP, SvO₂, DC e “shunt” intrapulmonar (QVa/Qt), podem ser avaliados à beira-leito de forma invasiva, utilizando um cateter de artéria pulmonar. A aeração pulmonar e suas variações podem ser obtidas de maneira não invasiva à beira-leito utilizando o ultrassom pulmonar. Esse método também oferece a possibilidade de acessar a extensão e a gravidade do edema pulmonar e intersticial ^[5,7]. Além disso, as mudanças no fluxo sanguíneo pulmonar responsáveis pela nutrição das regiões pulmonares não aeradas, podem ser adequadamente avaliadas pelo Doppler colorido, efetuando a mensuração das modificações das velocidades dos fluxos sanguíneos ^[8-11].

Existem recomendações claras quanto à reposição volêmica na fase precoce do choque séptico ^[12] e um consenso implícito quanto à restrição de fluidos na fase aguda da SDRA. Um estudo retrospectivo sugeriu que a ressuscitação inicial adequada nos primeiros 2 dias, seguida de uma estratégia restritiva tardia no manejo de fluidos é essencial para melhorar o desfecho final dos pacientes com choque séptico e SDRA ^[13]. Entretanto, nenhum estudo até a presente data avaliou os efeitos imediatos da administração de fluidos nas trocas gasosas e na aeração pulmonar.

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

- Avaliar os efeitos da prova de volume na aeração pulmonar em pacientes com choque séptico e SDRA por meio do ultrassom pulmonar à beira-leito.
- Determinar as mudanças relativas à oxigenação arterial e, concomitantemente, os mecanismos hemodinâmicos envolvidos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 *Síndrome do desconforto respiratório agudo*

Inicialmente descrita por Ashbaugh em 1967 ^[14], a SDRA é uma síndrome caracterizada pela disfunção pulmonar aguda grave secundária a uma alteração da permeabilidade alveolocapilar, tendo como consequência um edema pulmonar. Trata-se de um processo inflamatório de origem pulmonar ou direta, como por exemplo: pneumopatias infecciosas, pneumonias aspirativas, embolias, infiltrações de origem oncológica ou reumatológicas e contusões pulmonares no paciente politraumatizado ou de causas extrapulmonares ou indiretas, como por exemplo: choque pós-lesão de isquemia/reperfusão ou Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), sepse de origem abdominal ou outra, politransfusões, circulação extra-corpórea (CEC), toxicológicas (barbitúricos, heroína, bleomicina...) e outras. É importante salientar que, para o diagnóstico da SDRA, tal edema pulmonar não pode ser explicado pela sobrecarga volêmica ou pela presença de disfunção ventricular esquerda.

Durante muitos anos, houve dificuldades em definir e classificar essa síndrome. Em 1988, Murray e colegas ^[15] propuseram uma definição para descrever a síndrome em três partes: Parte 1 – aguda ou crônica, de acordo com a evolução; Parte 2 – gravidade da lesão pulmonar, conforme o escore de lesão pulmonar (LISS) e Parte 3 – causas ou fatores associados. Em 1994, The American-European Consensus Conference (AECC) ^[16] precisou

os critérios de definição da SDRA, conhecida anteriormente como Síndrome do desconforto respiratório do adulto.

Conforme esse consenso, SDRA foi reconhecida como a forma mais grave da Lesão Pulmonar Aguda (LPA). A presença de hipoxemia avaliada pela razão entre a pressão parcial de oxigênio (PaO_2) e a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) se faz necessária para o diagnóstico e também permite a distinção entre LPA, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$ e SDRA onde $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{ mmHg}$. Dentre outros critérios diagnósticos temos: início agudo e persistente do desconforto respiratório, presença de infiltrados bilaterais na radiografia de tórax compatíveis com edema pulmonar e ausência de POAP superior a 18 mmHg ou evidência clínica de hipertensão atrial esquerda.

Recentemente, um grupo de 16 especialistas internacionais propôs uma nova definição em um consenso realizado, em 2011, que recebeu a denominação de definição de Berlin ^[17]. Esta foi uma iniciativa da European Society of Intensive Care Medicine endossada pela American Thoracic Society e a Society of Critical Care Medicine, baseada na viabilidade, confiabilidade, validade e avaliação objetiva de sua performance. Três categorias de SDRA foram propostas, conforme o grau de hipoxemia: leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 e 300 mmHg); moderada ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 100 e 200 mmHg) e grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 100 mmHg). Portanto, de acordo com a definição de Berlin, LPA deixa de existir. Além disso, um nível mínimo de PEEP de 5 cmH_2O também passa a fazer parte dos critérios para diagnóstico da síndrome. Embora uma ligação com os demais critérios propostos anteriormente, em 1994, pela AECC ^[16] tenha sido mantida,

algumas pequenas mudanças foram introduzidas. Para o diagnóstico de SDRA, foi estabelecido que seu desenvolvimento deve ocorrer em até 1 semana da agressão ou na presença de novos ou piora dos sintomas respiratórios. A presença de opacidades bilaterais na radiografia de tórax ainda se faz necessária, sendo também válidas as alterações relativas encontradas na tomografia computadorizada de tórax, desde que não sejam explicadas por derrames, colapso alveolar ou pulmonar e/ou nódulos. O critério da POAP para diagnóstico do edema pulmonar hidrostático foi retirado, embora a exclusão do edema pulmonar de causas cardiogênicas ou por sobrecarga de fluidos permaneça, com a recomendação da realização de ecocardiograma para esse fim, se necessário ^[18].

3.2 *Reposição volêmica nos pacientes com SDRA*

Na atualidade, o manejo da terapêutica de fluidos nos pacientes com SDRA ainda é assunto de muita discussão. Primeiramente, é importante lembrar que, de acordo com as recomendações do guideline do “Surviving Sepsis Campaign”, a estratégia conservadora de fluidos para pacientes com diagnóstico de sepse e SDRA é orientada na ausência de sinais de hipoperfusão tecidual ^[12].

Por outro lado, em um estudo publicado, em 2006 ^[19], nenhuma diferença na mortalidade em 60 dias foi encontrada, comparando o grupo da estratégia liberal e da estratégia restritiva, porém um aumento dos dias livres de ventilação mecânica foi observado no grupo da estratégia restritiva.

Contudo, no protocolo desse estudo, o tratamento da instabilidade hemodinâmica ficava a critério do médico responsável pelo paciente, e os pacientes com insuficiência renal e/ou requerendo diálise foram excluídos do estudo, o que dificulta a generalização da terapêutica conservadora como “padrão ouro” no manejo da volemia dos pacientes com SDRA ^[20]. Além disso, houve uma diminuição nos dias livres de falência cardiovascular no grupo da estratégia conservadora, o que sugere mais cautela ao aplicar a restrição de fluidos nesses pacientes ^[21]. É imprescindível também ressaltar que, em estudo prospectivo recente ^[22], foram avaliados os pacientes sobreviventes participantes do estudo FACCT ^[19] e observou-se o comprometimento da função cognitiva em 12 meses no grupo randomizado para a estratégia conservadora de fluidos.

Para Murphy e colegas ^[13], uma estratégia liberal coexistiria com a restritiva no manejo de fluidos nos pacientes com LPA e choque, levando em consideração as duas fases descritas por Cuthbertson no choque ^[23]. Na aplicação da terapia direcionada, os benefícios são inequívocos em ambas as fases. Todavia, a distinção entre elas é complexa e pouco clara, sendo a identificação do momento para iniciar a estratégia conservadora de suma importância para evitar, tanto o comprometimento da função pulmonar como da perfusão tecidual dos diversos órgãos e sistemas.

3.3 *O ultrassom pulmonar*

O ultrassom pulmonar é uma ferramenta moderna de grande utilidade na prática médica atual, tanto no âmbito da terapia intensiva como em outras especialidades, como: departamento de urgência e emergência, pneumologia ou medicina interna.

Durante muitos anos, os pulmões foram considerados órgãos de pouco ou nenhum acesso através do ultrassom e, dessa maneira, sem qualquer interesse no campo da radiologia. A explicação para isso repousa no próprio princípio de funcionamento do ultrassom. O ar não permite a condução das ondas ultrassonográficas e sendo os pulmões órgãos repletos de ar, não parecia muito claro qual seria o papel dessa técnica na avaliação pulmonar.

Por outro lado, os artefatos produzidos na superfície pulmonar pela presença de líquido, por exemplo, podem ser facilmente detectados pelo ultrassom pulmonar. Tais artefatos são conhecidos como “comet-tails” ou “lung rockets” e estendem-se verticalmente até o final da tela. A primeira descrição dos mesmos data de 1982 ^[24], porém, nesse estudo, não houve distinção entre os diferentes tipos de “comet-tails” e nenhuma correlação foi feita com características patológicas.

Em 1997, Lichtenstein e colegas ^[25] demonstraram que, pela diferenciação dos “comets-tails” ou das chamadas linhas B observadas no ultrassom pulmonar era possível detectar a síndrome alveolointersticial à beira-leito. Comparativamente à tomografia computadorizada de tórax, os

autores concluíram que era possível identificar dois padrões através do ultrassom pulmonar: o espessamento do septo interlobular e áreas de vidro-fosco, tornando o ultrassom pulmonar um método diagnóstico de grande valia à beira-leito para os intensivistas.

Outro artefato de grande importância no ultrassom pulmonar é o deslizamento das pleuras, do inglês “lung sliding”. Primeiramente, foi identificado por um médico-veterinário em 1986 ^[26] e, posteriormente, demonstrado em outros estudos clínicos ^[27-29]. Ainda pode ser registrado no modo M, onde identificamos dois padrões distintos separados pela linha pleural hiperecoica: uma região acima da linha pleural determinada pela ausência de movimentos, caracterizada pelas ondas verticais e outra região abaixo, caracterizada pelo padrão granular semelhante à areia da praia. A presença do deslizamento das pleuras associadas às linhas paralelas geradas pela repetição da linha pleural (linhas A) caracteriza o pulmão normal. Já a ausência do deslizamento pleural associado às linhas A determina o padrão característico do pneumotórax. Nas situações em que o pneumotórax não é completo, também é possível a demonstração do ponto P ou do inglês “lung point”, ou seja, do ponto onde visualizamos o início do descolamento ^[30].

Um terceiro artefato observado no ultrassom pulmonar é a consolidação alveolar. Trata-se basicamente do preenchimento alveolar por fluidos, determinando uma imagem de padrão tissular ou “hepatizada”. Nas consolidações imagens puntiformes ou mesmo lineares hiperecoicas correspondentes aos broncogramas aéreos podem ser visualizadas,

podendo estes serem estáticos ou dinâmicos. Nos broncogramas dinâmicos, identificamos pequenas bolhas de ar que se direcionam para a periferia em continuidade com o ar inspirado pelo indivíduo e que, em 60%, dos casos caracterizam a consolidação como de origem infecciosa ^[31,32].

Além dos artefatos descritos acima, o ultrassom pulmonar ainda permite a observação dos derrames pleurais, fato já descrito em 1946 ^[33] com a possibilidade de avaliar o volume e a natureza dos mesmos, bem como a indicação da toracocentese. Abscessos pulmonares e hemotórax também podem ser diagnosticados e, conseqüentemente, terem sua evolução acompanhada pelo ultrassom pulmonar.

Portanto, tendo como base os diferentes achados sonográficos, a aeração pulmonar e sua evolução bem como a extensão e a severidade do edema pulmonar intersticial ^[5,7] podem ser fácil e acuradamente avaliadas pelo ultrassom pulmonar em situações distintas.

Bouhemad et al. demonstraram que a resolução da pneumonia associada à ventilação pulmonar após a antibioticoterapia pode ser observada pelo ultrassom pulmonar, com uma correlação significativa entre a reaeração pulmonar observada na tomografia computadorizada e no ultrassom pulmonar ^[6]. Em outro estudo realizado pelo mesmo grupo, observou-se que o ultrassom pulmonar permite a avaliação semiquantitativa do recrutamento alveolar induzido pela PEEP em pacientes com SDRA ^[7].

Na SDRA, a análise quantitativa da aeração pulmonar na SDRA, bem como seu seguimento evolutivo também podem ser facilmente executados

com o auxílio do ultrassom pulmonar à beira-leito, em busca dos seguintes achados sonográficos, normalmente em progressão: padrão normal, linhas B múltiplas e espaçadas, linhas B coalescentes e consolidação ^[34,35]. Ainda é possível a utilização dessa ferramenta à beira-leito durante o processo de desmame da ventilação mecânica para predizer o desconforto respiratório pós-extubação ^[36].

Recentemente, em uma revisão de literatura o ultrassom pulmonar também foi considerado um método válido, não invasivo e de fácil aplicação na avaliação dinâmica da água extravascular pulmonar, devendo seu uso ser promovido e incorporado a algoritmos clínicos na prática clínica diária ^[37].

Não obstante o reconhecimento da importância desse método na atualidade, bem como a publicação de diversos estudos na área, a avaliação da reposição de fluidos em pacientes com choque séptico e SDRA, objeto de estudo da presente estudo, ainda precisa ser avaliado.

4 MÉTODOS

4.1 *Pacientes*

Trata-se de um estudo prospectivo observacional conduzido na unidade de terapia intensiva (UTI) multidisciplinar do Hospital La Pitié-Salpêtrière, Paris – França durante o período de 1 ano.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (Comité de Protection des Personnes Ile de France VI, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, França, sessão nº18/2011) que considerou o mesmo como parte integrante dos cuidados propostos aos pacientes com choque séptico e SDRA e dispensou a necessidade de aplicação do consentimento informado ao paciente. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo também aprovou o estudo. Durante o estudo, nenhum cuidado ou tratamento fora do habitual foi instituído. Os familiares foram informados oralmente do estudo, inclusive de seus resultados.

Nessa UTI multidisciplinar, os pacientes com choque séptico e SDRA são rotineiramente monitorados com um cateter de PICCO (PULSION medical systems AG, Munique, Alemanha) ou um cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz Standard Thermodilution Pulmonary Artery Catheter, Edwards Lifescience, Califórnia, EUA) ^[38-40], e o ultrassom pulmonar é um procedimento comum na avaliação das mudanças da aeração pulmonar resultantes de diversas intervenções terapêuticas ^[6,7,41].

Foram incluídos 32 pacientes ventilados mecanicamente com diagnóstico de choque séptico e desenvolvimento de SDRA nas últimas 48 horas. Choque séptico foi definido, de acordo com a definição do "American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference" ^[42]. SDRA foi definida conforme a atual definição de Berlin ^[17].

Para cada paciente, a infusão de fluidos foi indicada pelo médico intensivista responsável pelo mesmo, seguindo os critérios recomendados pelo "Surviving Sepsis Campaign" em pacientes ventilados mecanicamente ^[12]: dentro das primeiras 6 horas, após o início do choque séptico, e antes da instituição da terapêutica com vasopressores, 20 ml.Kg⁻¹ de solução salina 0,9% foi rapidamente administrada. Nas 48 horas seguintes, a administração de fluidos foi continuada, visando à obtenção de uma pressão venosa central (PVC) ≥ 12 mmHg e redução do nível de suporte de vasopressores.

Todos os pacientes foram incluídos entre 24 e 48 horas. 29 pacientes foram previamente monitorados com um cateter arterial radial e um cateter de artéria pulmonar de fibra óptica (Swan-Ganz Standard Thermodilution Pulmonary Artery Catheter, Edwards Lifescience, Califórnia, EUA) e três com um cateter de PICCO (PULSION medical systems AG, Munique, Alemanha) para otimização da terapêutica adotada.

Os critérios de exclusão foram:

- idade inferior a 18 anos
- história pregressa de patologias pulmonares crônicas
- presença de sangramento ativo

- presença de SDRA há mais de 48 horas
- pacientes em posição prona
- fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 50% ou fração de encurtamento inferior a 30%
- POAP superior a 18 mmHg
- choque cardiogênico como possível etiologia
- gravidez

4.2 *Ventilação mecânica*

Todos os pacientes incluídos no estudo foram sedados utilizando midazolam $0,15 \text{ mg.Kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ e sufentanil $0,2 \text{ }\mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ e instituição de bloqueio neuromuscular com atracúrio 50 mg.h^{-1} , quando necessário ^[43].

Os parâmetros ventilatórios aplicados a cada um dos pacientes foram mantidos constantes durante o período do estudo. Os pacientes foram ventilados no modo controlado a volume com um fluxo inspiratório constante e um volume corrente (VC) de 5 a 6 mL.Kg^{-1} . A fração inspirada de oxigênio (FiO_2) foi mantida a 0,6 ou superior caso a saturação arterial de oxigênio (SaO_2) permanecesse inferior a 95%. A frequência respiratória foi ajustada seguindo as recomendações de estudos prévios ^[44], e a relação inspiratória/expiratória foi fixada a 0,5 (0,33-0,5). A pressão positiva no final da expiração (PEEP) foi definida, de acordo com a morfologia pulmonar como descrito anteriormente ^[45,46]. A pressão de platô (Ppl), a PEEP e a PEEP intrínseca (PEEPi) foram registradas durante todo o período do estudo.

4.3 *Medidas hemodinâmicas*

A pressão arterial foi medida e registrada ininterruptamente por meio da linha arterial. Nos pacientes monitorados com o cateter de Swan-Ganz com fibra óptica possibilitando a mensuração contínua da SvO₂ e a mensuração semicontínua do débito cardíaco, da pressão capilar pulmonar e da pressão venosa central foram registradas continuamente no Sistema de Gerenciamento de Informações Clínicas para Unidades de Terapia Intensiva – Metavision (ICU electronic medical records system, iMDsoft, Tel-Aviv, Israel), e a POAP foi mensurada intermitentemente no final da expiração, como recomendado. O débito cardíaco foi medido, utilizando a técnica da termodiluição coletando simultaneamente amostras de sangue arterial sistêmico e sangue arterial pulmonar com intervalo não superior a 1 minuto. Pressão parcial de oxigênio (PaO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) e pH, concentrações de hemoglobina e meta-hemoglobina e saturação arterial e venosa de oxigênio foram mensuradas, utilizando o medidor de gases ABL 825 (Radiometer Copenhagen, Dinamarca). Amostras de sangue arterial e venoso misto apresentando concentrações de hemoglobina com diferença superior a 0,1 g/100mL foram consideradas diluídas, e a concentração mais elevada de hemoglobina encontrada foi utilizada para o cálculo do conteúdo de oxigênio. Fórmulas padrão foram empregadas para calcular o índice cardíaco ($IC = DC / \text{Área da superfície corporal}$), índice da resistência vascular sistêmica ($IRVS = \text{Pressão arterial média (PAM)} - \text{pressão venosa central} / IC$), índice da resistência vascular pulmonar ($IRVP = \text{Pressão arterial pulmonar média (PAPM)} - POAP / IC$),

”shunt” intrapulmonar $[QVa/Qt = (1,34 \times Hb + 0,003 \times PA_{lv}O_2) - CaO_2] / [(1,34 \times Hb + 0,003 \times PA_{lv}O_2) - CvO_2]$, onde Hb = nível de hemoglobina, $PA_{lv}O_2$ = pressão alveolar parcial de oxigênio, CaO_2 (conteúdo arterial de oxigênio) = $1,34 \times Hb + 0,003 \times PaO_2$, CvO_2 (conteúdo venoso misto de oxigênio) = $1,34 \times Hb + 0,003 \times PvO_2$, oferta de oxigênio ($DO_2 = IC \times CaO_2$), e consumo de oxigênio [$VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times IC$].

Nos pacientes monitorizados com o cateter de PICCO (PULSION Medical Systems AG, Munique, Alemanha), as pressões de enchimento cardíaco e o QVa/Qt não puderam ser medidos e somente o débito cardíaco foi monitorado.

4.4 Medidas ecocardiográficas

As medidas ecocardiográficas foram executadas nos pacientes em decúbito dorsal ou em posição semirrecumbente no leito, de acordo com a estabilidade hemodinâmica, por um observador externo experiente com nível de certificação 3 em ecocardiografia (Nível 3 – 12 meses de treinamento, 300 exames realizados mais adicional de 150 exames e 750 exames interpretados mais adicional de 450 exames), sem conhecimento dos dados clínicos e de quaisquer outras medidas hemodinâmicas.

No final da expiração, todas as medidas foram realizadas durante cinco ciclos cardíacos. O ecocardiograma transtorácico foi realizado utilizando o Siemens Acuson CV70 (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha). Na presença de janela acústica inapropriada, um

ecocardiograma transesofágico foi realizado. As imagens foram impressas ou gravadas digitalmente para posterior análise, sempre que possível.

A função ventricular esquerda foi estudada por meio da medida das áreas cardíacas e calculando os volumes cardíacos, utilizando o método modificado de Simpson biplanar ^[47]. A fração de ejeção ventricular foi calculada como $FEVE (\%) = (VDFVE - VSFVE) / VDFVE \times 100$, onde VDFVE = Volume diastólico final do ventrículo esquerdo e VSFVE = Volume sistólico final do ventrículo esquerdo. Na impossibilidade do cálculo da fração de ejeção pelo método modificado de Simpson biplanar, em razão de dificuldades técnicas, optou-se pelo cálculo da fração de encurtamento pela fórmula $FE (\%) = (DDVE - DSVE) / DDVE \times 100$, onde DDVE = Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e DSVE = Diâmetro sistólico ventrículo esquerdo. Em cinco pacientes, não foi possível o cálculo da fração de ejeção por nenhum dos métodos descritos acima, levando-se em consideração o alto nível de treinamento dos examinadores, optou-se pela estimativa visual da fração de ejeção.

O diâmetro do orifício aórtico foi obtido na janela acústica parasternal, no plano parasternal longitudinal e tido como constante para cada paciente durante todo o período do estudo. A integral velocidade-tempo da via de saída da válvula aórtica (ITVAo) foi mensurada na janela acústica apical, no plano apical cinco câmaras fluxo aórtico, utilizando o Doppler pulsado, posicionando-se o cursor na via de saída da válvula aórtica e calculando-se a média de três medidas consecutivas durante um ciclo respiratório.

O fluxo transmitral foi obtido pelo Doppler pulsado, posicionando o cursor na extremidade dos folhetos da válvula mitral em diástole. O feixe de ultrassom foi posicionado o mais paralelamente possível ao fluxo mitral. O Doppler pulsado foi registrado na velocidade horizontal regulada a 100 mm/sec. A velocidade do gradiente mitral foi analisada pela velocidade da onda de enchimento precoce (E), pelo pico de enchimento atrial (A), pela relação E/A e pelo pico de desaceleração (TD) da onda E. Na presença de arritmia, a velocidade de pico do gradiente transmitral (E) foi mensurada durante cinco ciclos cardíacos, como previamente recomendado ^[47]. A velocidade do anel mitral foi obtida pelo Doppler tecidual, posicionando-se o cursor de volume na parede lateral do anel mitral e analisada pela velocidade de relaxamento precoce do deslocamento do anel mitral (e') e pela relação E/e'.

4.5 Medidas do ultrassom pulmonar

Os exames ultrassonográficos do pulmão foram executados por um observador externo experiente com nível 3 de certificação ^[48] e sem conhecimento das medidas hemodinâmicas registradas, utilizando o Siemens Acuson CV70 (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha) e um probe de 2 a 4 MHz ou um probe convexo.

Como demonstrado nas Figuras 1A e 1B, 12 regiões de interesse foram examinadas, e a quantificação da aeração foi calculada aplicando o escore de ultrassom pulmonar descrito em estudos prévios ^[36,49]. As regiões

de interesse estudadas foram: espaços intercostais superiores e inferiores das regiões anterior, lateral e posterior das paredes torácicas direita e esquerda. Cada região de interesse foi extensivamente examinada, e a anormalidade ultrassonográfica mais significativa foi considerada como característica da região estudada. As imagens obtidas foram registradas ou digitalmente impressas, sempre que possível, para posterior análise.

Figura 1 - As regiões de interesse avaliadas pelo ultrassom pulmonar. Em cada paciente, seis regiões de interesse foram examinadas em cada hemitórax, delineadas pelas linha paraesternal (PSL), linha axilar anterior (AAL), linha axilar posterior (PAL) e linha paravertebral (PVL): 1 = região pulmonar anterior e superior; 2 = região pulmonar anterior e inferior; 3 = região pulmonar lateral e superior; 4 = região pulmonar lateral e inferior; 5 = região pulmonar posterior e superior (a janela acústica está localizada nos espaços intercostais entre a escápula e a vértebra); 6 = região pulmonar posterior e inferior. Cada região de interesse é caracterizada pelo pior padrão ultrassonográfico detectado permitindo o cálculo do escore regional: Normal = 0, edema intersticial (linhas B1 espaçadas) = 1, edema interstício-alveolar (linhas B2 coalescentes) = 2, consolidação alveolar = 3. O escore de ultrassom pulmonar (LUS) é calculado pela soma de cada escore individual, variando de 0 a 36^[30].

As mudanças na aeração pulmonar foram avaliadas pelo exame de ultrassom pulmonar, realizado antes e após a infusão de líquidos intravenosos. Como anteriormente descrito^[6,7], a quantificação da aeração pulmonar foi obtida calculando o escore de ultrassom pulmonar (LUS)

baseado em quatro padrões elementares: (1) aeração normal (N) = presença de deslizamento pleural com linhas A ou menos de 2 linhas B isoladas; (2) perda moderada da aeração pulmonar = múltiplas linhas B claramente espaçadas (linhas B1) originárias da linha pleural ou de uma pequena consolidação justapleural e correspondente ao edema intersticial; ou linhas B coalescentes originárias da linha pleural ou de uma pequena consolidação justapleural, presente em uma porção limitada de um espaço intercostal e correspondente ao edema alveolar localizado; (3) perda importante da aeração pulmonar = múltiplas linhas B coalescentes (linhas B2) originárias da linha pleural (Figura 2D) ou de uma consolidação justapleural (Figura 2F), observadas em toda a extensão de um ou mais espaços intercostais, correspondentes ao edema alveolar difuso; e (4) perda completa da aeração pulmonar resultando em consolidação pulmonar (C) = presença de um padrão tissular contendo, tanto imagens hiperecoicas puntiformes representativas dos broncogramas aéreos estáticos como imagens tubulares hiperecoicas representativas dos broncogramas aéreos dinâmicos. Para cada uma das 12 regiões estudadas, um escore foi determinado: N = 0; B1 = 1; B2 = 2 e C = 3. O escore de ultrassom pulmonar foi calculado realizando a soma de cada escore individual. Informações mais detalhadas sobre o ultrassom pulmonar podem ser obtidas acessando o link <http://www.reapitie-univparis6.aphp.fr> e clicando em “Basic skills in transthoracic lung ultrasound” para realizar o “download” do “power point” correspondente.

Figura 2 - Imagens representativas ilustrando as mudanças ultrassonográficas pulmonares observadas após a infusão de fluidos em três pacientes com choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo. No primeiro paciente, a imagem A obtida antes da infusão de fluidos evidencia a presença de linhas A e deslizamento pleural, caracterizando aeração normal na região lateral e superior esquerda; a imagem B obtida 40 minutos após a infusão de fluidos evidencia a presença das linhas B1 na mesma região. No segundo paciente, imagem C obtida antes da infusão de fluidos evidencia a presença de linhas A e deslizamento pleural, caracterizando aeração normal na região lateral e inferior esquerda; a imagem D obtida 40 minutos após a infusão de fluidos evidencia a presença das linhas B2 na mesma região. No terceiro paciente, imagem E obtida antes da infusão de fluidos evidencia a presença das linhas B1 na região lateral e inferior direita; imagem F obtida 40 minutos após a infusão de fluidos evidencia a presença de linhas B2 emergindo de uma consolidação justapleural na mesma região

Utilizando o mapeamento de cores, o fluxo sanguíneo regional pulmonar nas consolidações foi avaliado, como previamente descrito ^[50]. Os fluxos pulmonares regionais arterial e venoso foram obtidos através do Doppler pulsado com o cursor posicionado no centro dos lúmens dos vasos detectados e registrados. O cursor de ultrassom foi posicionado o mais paralelamente possível ao fluxo. As ondas espectrais foram consideradas adequadas se 1) seu estudo permitisse a diferenciação do fluxo sanguíneo regional pulmonar arterial do fluxo sanguíneo regional pulmonar venoso; 2) sua resolução permitisse a realização de medidas seriadas. Como descrito em estudos anteriores ^[9,10], a onda do fluxo venoso consiste em um componente sistólico e um diastólico precoce seguido de um componente diastólico tardio retrógrado coincidente com a contração atrial. Enquanto a onda de fluxo arterial consiste sobretudo de uma fase sistólica de aceleração rápida, seguida de uma rápida desaceleração.

A velocidade máxima (V_{max}), a velocidade média (V_{med}) e a integral velocidade-tempo (ITV) foram medidas antes e após a infusão de fluidos em uma artéria pulmonar na região consolidada, sendo a mesma caracterizada por um fluxo bifásico (Figura 3).

Figura 3 - Fluxo sanguíneo regional pulmonar. (A) Consolidação pulmonar com fluxo sanguíneo regional pulmonar persistente (B) detectados utilizando o Doppler em um paciente incluído no estudo. Dentro da consolidação, uma artéria pulmonar é caracterizada e seu sinal bifásico é identificado (C)

4.6 *Protocolo de estudo*

As medidas respiratórias, hemodinâmicas, ecocardiográficas e do ultrassom pulmonar foram obtidas antes da infusão de fluidos (T0 – tempo basal). Após, 1.000 mL de soro fisiológico a 0,9% infundido em 30 minutos, as medidas respiratórias, hemodinâmicas, ecocardiográficas e do ultrassom pulmonar foram novamente realizadas após a infusão de fluidos (T1). Com o intuito de acessar os efeitos respiratórios relacionados ao tempo, as medidas respiratórias, hemodinâmicas, ecocardiográficas e do ultrassom pulmonar foram novamente registradas 40 minutos após a infusão de fluidos (T2). Gasometrias arteriais e venosas, níveis de proteínas plasmáticas, contagem de hemáceas, hematócrito e lactato foram também realizados em T0, T1 e T2. Para um dado paciente, o mesmo observador externo foi o responsável pela realização dos três ecocardiogramas e também dos três exames consecutivos de ultrassom pulmonar para evitar a variabilidade intraobservador.

4.7 *Análise estatística*

O primeiro desfecho deste estudo foi o aumento do escore de ultrassom pulmonar após a reposição volêmica. Em um estudo prévio, os pacientes com SDRA tinham, em média, um escore de ultrassom pulmonar (LUS) de $15 \pm 4,8$ ^[7]. Admitindo um aumento de 30% no escore de ultrassom pulmonar após a prova de volume, concluímos que 31 pacientes seriam necessários para ter um poder estatístico de 90% e um alfa de 0,05.

Os desfechos secundários foram as mudanças no fluxo sanguíneo regional pulmonar, na frequência cardíaca, na pressão arterial média, na pressão arterial pulmonar média, na pressão de oclusão da artéria pulmonar, na pressão venosa central, índice cardíaco, saturação venosa mista, índice de resistência vascular sistêmica e pulmonar, diferença arteriovenosa de oxigênio ($D(A-v)O_2$), oferta de oxigênio, consumo de oxigênio, lactato, hemoglobina, PaO_2/FiO_2 e QVa/Qt .

Os dados foram expressos em média $\pm$ DP ou mediana e intervalos interquartílicos (25% – 75%) de acordo com a distribuição dos mesmos. As variáveis cardiorrespiratórias, o escore de ultrassom pulmonar, velocidade de pico, velocidade média e integral velocidade-tempo medidos em T0, T1 e T2 foram analisados com o teste de análise de variância de uma via (ANOVA) para medidas repetidas ou Friedman seguidos pelo pós-teste de Tukey, utilizando o software Sigmastat 3.1 (Systat Software Inc., Point Richmond, CA). O nível de significância estatístico foi estabelecido em 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 *Características dos pacientes*

As características clínicas e cardiopulmonares dos pacientes estão enumeradas nos dados da Tabela 1.

De acordo com a definição de Berlin ^[17], 8 pacientes apresentavam SDRA leve, 21 SDRA moderada e 3 SDRA grave. As causas de SDRA foram: pneumonia adquirida na comunidade $n = 1$, pneumonia associada a ventilação mecânica $n = 22$, pneumonia aspirativa $n = 1$, contusão pulmonar $n = 2$ e SDRA extrapulmonar $n = 6$. A maioria dos pacientes foi submetida a procedimentos cirúrgicos e todos tinham diagnóstico de choque séptico com duração não superior a 48 horas. A dose média de noradrenalina administrada foi de $0,34 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($0,2 - 0,63$) e um único paciente recebeu infusão de adrenalina a $0,26 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Todos os pacientes apresentavam fração de ejeção ventricular esquerda normal. As causas de choque séptico foram: pneumonia $n = 26$, peritonite $n = 5$ e fascíte necrotizante $n = 1$.

Tabela 1 - Características clínicas e cardiorrespiratórias no tempo basal de 32 pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e Choque Séptico

Características clínicas	
Idade, anos	64 ± 13
Sexo M/F	27/5
SOFA	10 ± 2 (6,14)
APACHE II	17 ± 6 (3,28)
Causas de Admissão	
Cirurgia de Emergência	9
Cirurgia Eletiva	15
Médica	4
Politrauma	4
Características hemodinâmicas	
Swan-Ganz/PICCO (n)	29/3
Noradrenalina (n)	32
Dose média, µg.Kg ¹ .min ⁻¹	0,34 (0,2 a 0,63)
Adrenalina (n)	1
Características ecocardiográficas	
FEVE %	60 (59 a 70)
Características respiratórias	
LISS	2,3 ± 0,5 (1,25, 3,25)
VC, mL	400 (378 a 450)
Pmax, cmH ₂ O	31 ± 7
Ppl, cmH ₂ O	21 (17 a 24)
FR, irpm	26 (22 a 29)
PEEP, cmH ₂ O	8 (5 a 10)
PEEP _i , cmH ₂ O	1 (0 a 2)
PaO ₂ /FiO ₂	160 ± 49 (92, 295)
pH	7,34 ± 0,08
PaCO ₂ , mmHg	38,4 (34,4 a 42,1)

Dados apresentados em média ± DP (valores extremos) ou mediana e intervalos interquartílicos (25% a 75%). SOFA = The Sequential Organ Failure Assessment Score; APACHE II= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score; PICCO = PULSION Medical Systems; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; LISS = Lung Injury Severity Score; VC = volume corrente; Pmax = Pressão de pico; Ppl = Pressão de Platô; FR = Frequência respiratória; PEEP = Pressão positiva no final da expiração; PEEP_i = PEEP intrínseca; PaO₂ = pressão parcial de oxigênio; FiO₂ = fração inspirada de oxigênio; PaCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono.

5.2 Efeitos da infusão de fluidos na aeração pulmonar

Como previamente descrito em pacientes com SDRA com o auxílio da tomografia computadorizada [51,52], a perda de aeração pulmonar foi, predominantemente, observada nas regiões pulmonares posteriores dependentes e semelhantemente distribuída nos dois lados (Gráfico 1). A perda de aeração induzida pela infusão de fluídos entre T0 e T2 foi secundária sobretudo pelo surgimento das linhas B coalescentes em regiões normalmente aeradas ou em regiões com edema intersticial caracterizado pelas linhas B1.

Gráfico 1 - Distribuição regional da aeração pulmonar em 32 pacientes com choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo

Pulmões Direito (D, barras cinzas) e Esquerdo (E, barras cinzas) no tempo basal (T0) e 40 minutos após a infusão de fluidos (T2, barras vermelhas). No eixo Y, está representada a média $\pm$ DP do escore por região de interesse.

Como demonstrado nos dados do gráfico 2, o LUS aumentou significativamente em 8% entre T0 e T1 ($p=0,01$), e em 23% entre T0 e T2 ($p<0,001$). Novas consolidações foram identificadas em apenas 13% das regiões pulmonares afetadas pela perda de aeração. Imagens ilustrativas dessas mudanças podem ser visualizadas na Figura 2.

Gráfico 2 - Efeitos da infusão de fluidos no escore de ultrassom pulmonar (LUS) em 32 pacientes com choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo

As mudanças individuais no LUS estão representadas. Os pontos vermelhos representam a mediana. $p < 0,001$ no topo do gráfico indica a presença de diferença estatisticamente significativa existente entre os três tempos, utilizando o teste de Friedman de classificação em postos para medidas repetidas. Comparações entre dois tempos foram realizadas, utilizando o pós-teste de Tukey. * = $p < 0,05$, tempo basal (T0) versus após a infusão de 1.000mL de fluidos (T1) e tempo basal (T0) versus 40 minutos após a infusão de fluidos (T2)

5.3 *Mudanças hemodinâmicas após a infusão de fluidos*

Nos dados da tabela 2, as mudanças hemodinâmicas observadas entre T0 e T2 são sumariamente apresentadas.

A pressão arterial média, a pressão de artéria pulmonar média, a POAP, a pressão venosa central, a ITVAo e a oferta de oxigênio aumentaram significativamente em T1 e retornaram aos valores de base em T2. O consumo de oxigênio também aumentou significativamente em T1, porém não diminuiu de forma significativa em T2. Concomitantemente, os índices de resistência vascular sistêmica e vascular pulmonar, o lactato, a diferença arteriovenosa de oxigênio e a hemoglobina diminuíram significativamente em T1 e retornaram aos valores de base em T2. Não houve aumento significativo da razão entre a velocidade de onda de enchimento precoce e a velocidade de relaxamento precoce do deslocamento do anel mitral em T1 (E/e').

Tabela 2 - Mudanças hemodinâmicas antes e após a infusão de fluidos

Variáveis hemodinâmicas	T0	T1	T2	Valor p
FC, bpm	96 (72,5 a 105,5)	93 (71,5 a 103,5)	91,5 (72,5 a 102,5)	p = 0,067
PAM, mmHg	76,5 (71 a 83,6)	85 (76 a 90,5) ^{a,b}	81 (72,5 a 92)	p < 0,001*
PAPm, mmHg	25 (21 a 27)	28 (26 a 30) ^{a,b}	26 (24 a 29) ^c	p < 0,001*
POAP, mmHg	12 (9,5 a 14)	14 (12 a 17) ^{a,b}	14 (10 a 14,2)	p < 0,001*
PVC, mmHg	10 (7,7 a 11,2)	12 (9,7 a 13) ^{a,b}	10 (8 a 11)	p < 0,001*
IC, l . min ⁻² . m ⁻²	3,4 ± 0,9	3,9 ± 0,9 ^{a,b}	3,5 ± 1,0	p < 0,001*
RVSI, dyn .sec.cm ⁻⁵ .m ²	1576 (1390 a 1966)	1427 (1229 a 1867) ^a	1555 (1290 a 2229)	p = 0,013*
RVPI, dyn .sec.cm ⁻⁵ .m ²	311 (241 a 375)	262 (225 a 319) ^a	302 (265 a 403) ^c	p < 0,001*
SvO ₂ , %	71 (67,8 a 78,6)	73,1 (68,1 a 78,8)	71,9 (68,1 a 78,4)	p = 0,356
D (A-v)O ₂ , mL/dL	3,5 (3,0 a 4,0)	3,3 (2,7 a 3,8) ^a	3,3 (2,9 a 3,9)	p = 0,043*
DO ₂ , mL . m ⁻¹ . m ⁻²	450 ± 127	489 ± 125 ^{a,b}	456 ± 137	p < 0,001*
VO ₂ , mL . m ⁻¹ . m ⁻²	118 ± 28	126 ± 29 ^a	116 ± 31	p = 0,03*
Lactato, mmol.L	1,9 (1,2 a 2,4)	1,55 (1,05 a 2,45) ^{a,b}	1,95 (1,15 a 2,27)	p = 0,002*
Hb, g/dL	10 (8,8 a 10,9)	8,9 (8,1 a 10,5) ^a	9,6 (8,6 a 10,9) ^c	p < 0,001*
ITVAo, cm	18,3 ± 3,62	21,21 ± 4,49 ^{a,b}	20,4 ± 4,63	p < 0,001*
E/A	1,05 ± 0,27	1,1 ± 0,31	1,11 ± 0,3	p = 0,232
E/e'	5,17 (4,36 a 6,42)	6,27 (4,24 a 6,7)	5,65 (4,82 a 7,35)	p = 0,657
Qva/Qt	25,3 (22,5 a 33)	26 (22,2 a 32,6)	27,5 (22,5 a 32,6)	p = 0,307

Dados são apresentados em média ± DP ou mediana e intervalos interquartílicos (25 a 75%).

T0 = tempo basal; T1 = após a infusão de fluidos; T2 = 40 minutos após a infusão de fluidos; PAM = pressão arterial média; POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar; PVC = pressão venosa central; IC = índice cardíaco; SvO₂ = saturação venosa mista; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; D(a-v)O₂ = diferença arteriovenosa de oxigênio; DO₂ = oferta de oxigênio; VO₂ = consumo de oxigênio; Hb = hemoglobina; ITVAo = integral velocidade-tempo da via de saída da válvula aórtica; E/A = razão entre a velocidade de onda enchimento precoce (E) e enchimento tardio (atrial – a); E/e' = razão entre a velocidade de onda de enchimento precoce e a velocidade de relaxamento precoce de deslocamento do anel mitral

^ap < 0,05 = T0 versus T1; ^bp < 0,05 = T1 versus T2; ^cp < 0,05 = T0 versus T2

5.4 Efeitos da administração de fluidos na oxigenação arterial, "shunt" intrapulmonar e fluxo sanguíneo regional pulmonar

Como demonstrado nos dados do gráfico 3, a razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ aumentou significativamente em T1 e retornou aos valores de controle em T2, e o QVa/Qt (%) permaneceu inalterado (Tabela 2).

Gráfico 3 - Efeitos da infusão de fluidos na oxigenação arterial em 32 pacientes com choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo

As mudanças individuais na $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ estão representadas. Os pontos vermelhos representam a mediana. $p = 0,005$ no topo do gráfico indica a presença de diferença estatisticamente significativa existente entre os três tempos, utilizando o teste de Friedman de classificação em postos para medidas repetidas. Comparações entre dois tempos foram realizadas, utilizando o pós-teste de Tukey. * = $p < 0,05$, tempo basal (T0) versus após a infusão de 1.000 mL de fluidos (T1).

Tanto o aumento na razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ representada no gráfico acima quanto o aumento no escore de ultrassom pulmonar (LUS) representado no Gráfico 2 não foram diferentes estaticamente entre os pacientes cujo aumento do IC foi inferior (13 pacientes) ou superior (19 pacientes) a 10%.

Concomitantemente, o IC aumentou de modo significativo em T1 (Gráfico 4A) enquanto a integral velocidade-tempo medidas nas artérias que nutrem as regiões pulmonares não aeradas permaneceram inalteradas (Gráfico 4B).

Gráfico 4A - Efeitos da infusão de fluidos no índice cardíaco em 32 pacientes com choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo

Mudanças no índice cardíaco (gráfico 4A) são representadas em média $\pm$ DP. $p < 0,001$ no topo da figura indica diferença estatisticamente significativa existente entre os três tempos, utilizando a análise de variância de uma via (ANOVA) para medidas repetidas. Comparações entre os dois tempos foram realizadas, utilizando o pós-teste de Tukey. * $p < 0,05$, tempo basal (T0) versus após a infusão de 1.000 mL de fluidos (T1) e após a infusão de 1.000 mL de fluidos (T1) versus 40 minutos após a infusão de fluidos (T2).

Gráfico 4B - Efeitos da infusão de fluidos na integral velocidade-tempo (ITV) do fluxo sanguíneo arterial pulmonar em 32 pacientes com choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo

Mudanças no ITV do fluxo sanguíneo arterial pulmonar (gráfico 4B) são representadas. $p = 0,219$ no topo da figura indica que não há diferença estatisticamente significativa existente entre os três tempos, utilizando a análise de variância de uma via (ANOVA) para medidas repetidas.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo realizado em pacientes com choque séptico e SDRA demonstra que o benefício hemodinâmico da infusão de fluidos é associado à piora da aeração pulmonar sem um declínio da oxigenação correspondente. Após a reposição volêmica, o índice cardíaco e as pressões de enchimento aumentam imediatamente depois da infusão de fluidos e retornam rapidamente aos valores de base. Esta resposta hemodinâmica positiva induz uma imediata, discreta, porém, significativa perda de aeração pulmonar que persiste e piora com o decorrer do tempo. O "shunt" intrapulmonar, bem como o fluxo sanguíneo regional pulmonar detectado nas regiões pulmonares consolidadas não muda após a reposição de fluidos. A oxigenação arterial aumenta transitoriamente no final da reposição volêmica e retorna aos valores de base 40 minutos depois.

6.1 *Mecanismos dos efeitos respiratórios secundários à infusão de fluidos*

A perda de aeração induzida pela reposição volêmica foi detectada pelo ultrassom pulmonar como um aumento do LUS. Em 87% das regiões pulmonares que apresentaram mudanças após a terapia de fluidos, novas linhas B surgiram imediatamente ou 40 minutos após o fim da expansão volêmica. Como anteriormente especificado no capítulo de revisão de literatura, linhas B são artefatos verticais resultantes da interface anormal existente entre o gás alveolar e o excesso de água pulmonar (ou tecido) e

podem ser usadas para detectar mudanças de aeração ^[35]. O surgimento rápido de linhas B múltiplas (linhas B1), após a reposição de volume, é fortemente evocativo de edema intersticial, enquanto o surgimento das linhas B coalescentes (linhas B2) sugere edema interstício-alveolar. No presente estudo, tais mudanças foram observadas em menos de 20% do total de regiões examinadas, sugerindo que o edema intersticial e alveolar secundários à infusão de fluidos têm uma distribuição regional e heterogênea.

É interessante ressaltar que a ocorrência do edema pulmonar regional não esteve associada ao aumento do "shunt" pulmonar. Como apresentado nos Gráficos 4A e 4B, apesar do aumento no índice cardíaco, o fluxo sanguíneo regional pulmonar nas regiões pulmonares consolidadas não apresentou mudanças, sugerindo uma distribuição predominante do fluxo nos vasos pulmonares que nutrem as regiões pulmonares normalmente aeradas. Na realidade, 40% a 50% das regiões pulmonares eram normalmente aeradas antes da infusão de fluidos, deixando a possibilidade de uma distribuição do aumento do índice cardíaco preponderante nessas regiões.

Imediatamente após a reposição de fluidos, o índice cardíaco e a oxigenação arterial aumentaram significativamente sem a observação de mudanças no "shunt" pulmonar. Na verdade, a melhora da oxigenação arterial após a infusão de fluidos foi exclusivamente relacionada a uma redução da diferença arteriovenosa de oxigênio ^[52], e o mecanismo mais provável para explicar a deterioração da aeração pulmonar induzida pela

reposição volêmica foi um aumento discreto, porém significativo da POAP nos pacientes com lesão da membrana alveolocapilar. Diversos estudos já demonstraram que, mesmo mudanças modestas na POAP, poderiam limitar ou promover a formação do edema intersticial e pulmonar em modelos de SDRA experimentais ^[35].

6.2 *Implicações clínicas*

Quando o choque séptico é associado à SDRA, a estratégia mais adequada quanto à reposição de fluidos permanece incerta e controversa: o preenchimento vascular precoce e adaptado é de suma importância para o suporte hemodinâmico e melhora o prognóstico dos pacientes sépticos ^[12], enquanto a infusão de volume pode ser deletéria para a função pulmonar ^[19,20,54,55].

Uma revisão recente em pacientes com lesão pulmonar aguda associada ao choque séptico propôs uma estratégia bifásica de reposição de fluidos ^[13]: a otimização precoce com fluidos baseada em dados hemodinâmicos nas primeiras 48 horas e a restrição de volume nos dias seguintes. O presente estudo demonstrou, entretanto, que a reposição precoce de fluidos somente melhora transitoriamente a hemodinâmica e a oxigenação, e induz a uma diminuição progressiva da aeração pulmonar detectada pelo ultrassom pulmonar.

Este resultado imprevisto confirma dados experimentais prévios demonstrando que o LUS é muito mais sensível que a oxigenação para

detectar a perda de aeração pulmonar ^[56]. Sendo assim, considerando a capacidade do ultrassom pulmonar em detectar a perda de aeração pulmonar à beira-leito, esse exame não invasivo poderia se tornar uma ferramenta sensível para avaliar o risco/benefício da infusão de fluidos em pacientes com choque séptico e SDRA.

As consequências tardias da perda de aeração pulmonar induzida pela reposição volêmica não foram avaliadas pelo presente estudo. Mas, três estudos reportaram um aumento na mortalidade associado ao balanço hídrico positivo na fase aguda da SDRA. No estudo de coorte ARDSnet, uma maior mortalidade foi observada nos pacientes com um balanço hídrico positivo no primeiro dia e persistente no quarto dia ^[55]. Uma mortalidade aumentada também foi constatada nos pacientes com aumento de água extravascular pulmonar indexada ao peso corporal no primeiro dia ^[57,58].

6.3 Limitações metodológicas

Diversas limitações metodológicas devem ser discutidas. Primeiramente, a maior parte dos pacientes incluídos no estudo apresentava choque séptico e SDRA classificada como moderada, secundária a pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes cirúrgicos. SDRA extrapulmonar esteve presente em menos de 20% dos pacientes. Como previamente demonstrado, pneumonia decorrente da ventilação mecânica é caracterizada pela presença de focos disseminados de pneumonia associados a grandes consolidações predominantemente nos lobos

inferiores [6,59,60]. Sendo assim, os resultados deste estudo podem não ser aplicados em casos clínicos de SDRA por outras causas, nos quais o edema alveolar de alta permeabilidade é predominante ou em situações mais graves e em formas extensas da doença.

Em segundo lugar, as medidas efetuadas eram limitadas pelo tempo, e as possíveis consequências tardias da infusão de fluidos não foram avaliadas. O fato da aeração pulmonar continuar a diminuir 40 minutos após o fim da reposição de fluidos, ainda que os parâmetros hemodinâmicos retornem aos valores de base, indica que a penetração do fluido nos espaços intersticiais e alveolares seria um processo lento.

Em terceiro lugar, o investigador que realizou os três exames de ultrassom pulmonar e ecocardiográficos não tinha conhecimento de quaisquer outros parâmetros cardiorrespiratórios, porém não estava “cego” em relação aos tempos do protocolo. Nessa situação, uma superestimação do LUS poderia ter ocorrido. A maioria dos exames ultrassonográficos foi gravada. Uma avaliação *a posteriori* dos vídeos por um segundo investigador sem conhecimento prévio dos tempos do protocolo não revelou vieses substanciais.

Em quarto lugar, existe uma possibilidade de incorrer em erros durante a contabilização das linhas B. A avaliação das linhas B depende do tipo de probe, frequência de emissão de comprimento de onda e técnica de filtro para supressão dos artefatos. Consequentemente, o LUS permite apenas uma avaliação semiquantitativa de água pulmonar e síndrome intersticial [35]. Por último, mas não menos importante, o alto nível de perícia

associado à dependência do operador para detectar pequenas mudanças no LUS poderia limitar a aplicabilidade clínica do ultrassom pulmonar à beira-leito com a finalidade de determinar os possíveis danos da infusão de fluidos.

7 CONCLUSÕES

No choque séptico associado à SDRA, a terapia com fluidos realizada após 48 horas da instalação melhora transitoriamente a hemodinâmica e a oxigenação. Os dados ultrassonográficos e hemodinâmicos sugerem que a infusão de fluidos produz um edema interstício-alveolar localizado secundário ao aumento da pressão hidrostática microvascular pulmonar.

O aumento do índice cardíaco na ausência de aumento do "shunt" intrapulmonar leva à melhora transitória da oxigenação arterial, ocultando do clínico o efeito deletério na aeração pulmonar. Como consequência, o ultrassom pulmonar pode servir como medida de proteção contra a reposição volêmica excessiva.

7 REFERÊNCIAS

1. Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, et al. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009; 37:951-956.
2. Pierrakos C, Velissaris D, Scolletta S, Heenen S, et al. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Int Care Med*. 2012; 38:422-428.
3. Marshall BE, Hanson CW, Frasch F, Marshall C. Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 2. Pathophysiology. *Int Care Med*. 1994; 20:379-389.
4. Marshall BE, Marshall C, Frasch F, Hanson CW. Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 1. Physiologic concepts. *Int Care Med*. 1994; 20:291-297.
5. Baldi G, Gargani L, Abralo A, D'Errico L, et al. Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: Apilot study. *Int Care Med*. 2013; 39:74-84.
6. Bouhemad B, Liu ZH, Arbelot C, Zhang M, et al. Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary reaeration in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2010;38:84-92.
7. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Resp Crit Care Med*. 2011;183:341-347.

8. Yuan A, Yang PC, Lee L, Wu HD, et al. Reactive pulmonary artery vasoconstriction in pulmonary consolidation evaluated by color Doppler ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26:49-56.
9. Gorg C, Bert T. Transcutaneous colour Doppler sonography of lung consolidations: review and pictorial essay. Part 1: Pathophysiologic and colour Doppler sonographic basics of pulmonary vascularity. *Ultraschall Med*. 2004;25:221-226.
10. Gorg C, Bert T. Transcutaneous colour Doppler sonography of lung consolidations: review and pictorial essay. Part 2: colour Doppler sonographic patterns of pulmonary consolidations. *Ultraschall Med*. 2004;25:285-291.
11. Yatsu Y, Tsubo T, Ishihara H, Nakamura H, et al. A new method to estimate regional pulmonary blood flow using transesophageal echocardiography. *Anesth Analg*. 2008;106:530-534.
12. Delinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
13. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*. 2009;136:102-109.
14. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319-23.
15. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Sep;138(3):720-3.

16. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24.
17. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND et al. The ARDS Definition Task Force: Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526-2533.
18. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38:1573-1582.
19. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT et al. Comparison of two fluid-management strategy in acute lung injury. *New Engl J Med*. 2006;354:2564-2575.
20. Roch A, Guervilly C, Papazian L. Fluid management in acute lung injury and ARDS. *Ann Intensive Care*. 2011;1:16.
21. Rivers EP. Fluid-management strategies in acute lung injury--liberal, conservative, or both? *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2598-600.
22. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jun 15;185(12):1307-15.
23. Cuthbertson DP. Post-shock metabolic response. *Lancet*. 1942;1:433-7.
24. Ziskin MC¹, Thickman DI, Goldenberg NJ, Lapayowker MS et al. The comet tail artifact. *J Ultrasound Med*. 1982 Jan-Feb;1(1):1-7.

25. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A et al. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Nov;156(5):1640-6.
26. Rantanen NW. Disease of the thorax. *Vet Clin North Am Equine Pract*. 1986;2:49-66.
27. Wernecke K, Galanski M, Peters PE, Hansen J. Pneumothorax: evaluation by ultrasound--preliminary results. *J Thorac Imaging*. 1987 Apr; 2(2):76-8.
28. Targhetta R, Bourgeois JM, Chavagneux R, Marty-Double C et al. Ultrasonographic approach to diagnosing hydropneumothorax. *Chest*. 1992 Apr;101(4):931-4.
29. Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding. *Chest*. 1995 Nov;108(5):1345-8.
30. Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med*. 2000;26: 1434-1440.
31. Lichtenstein D, Mezière G, Seitz J. Le "bronchogramme aérien dynamique", un signe échographique de consolidation alvéolaire non rétractile. *Réanimation*. 2002;11(Suppl 3):98.
32. Lichtenstein D, Mezière G, Seitz J. The dynamic air bronchogram. A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. *Chest*. 2009 Jun;135(6):1421-5.
33. Dénier A. Les ultrasons, leur application au diagnostic. *Presse Med*. 1946;22:307-308.

-
34. Arbelot C, Ferrari F, Bouhemad B, Rouby JJ. Lung ultrasound in acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:70-74.
 35. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Int Care Med*. 2012;38:577-591.
 36. Soummer A, Perbet S, Brisson H, Arbelot C, et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit Care Med*. 2012;40:2064-2072.
 37. Shyamsundar M, Attwood B, Keating L, Walden AP. Clinical review: The role of ultrasound in estimating extra-vascular lung water. *Crit Care*. 2013 Sep 13;17(5):237.
 38. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Benois A, Lemaire S, et al. Echocardiographic Doppler assessment of pulmonary capillary wedge pressure in surgical patients with postoperative circulatory shock and acute lung injury. *Anesthesiology*. 2003;98:1091-1100.
 39. Bouhemad B, Ferrari F, Leleu K, Arbelot C, et al. Echocardiographic Doppler estimation of pulmonary artery pressure in critically ill patients with severe hypoxemia. *Anesthesiology*. 2008;108:55-62.
 40. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, et al. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:766-774.
 41. Rémerand F, Dellamonica J, Mao Z, Ferrari F, et al. Multiplane ultrasound approach to quantify pleural effusion at the bedside. *Int Care Med*. 2010;36:656-664.

-
42. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-874.
 43. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 2010;363:1107-1116.
 44. Rouby JJ, Lu Q. Bench-to-bedside review: Adjuncts to mechanical ventilation in patients with acute lung injury. *Crit Care.* 2005;9:465-471.
 45. Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respi Crit Care Med.* 2002;165:1182-1186.
 46. Rouby JJ, Constantin JM, Zhang M, Lu Q. Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004; 101:228-234.
 47. Li C, Zhang J, Zhou C, Huang L, et al. Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Eur J Echo.* 2010; 11:296-301.
 48. Neri L, Storti E, Lichtenstein D. Toward an ultrasound curriculum for critical care medicine. *Crit Care Med.* 2007;35:290-201.
 49. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit Care.* 2007;11:205.

-
50. Bouhemad B , Barbry T, Soummer A, Lu Q, Rouby JJ. Doppler study of the effects of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine on regional pulmonary blood flows in patients with acute lung injury. *Minerva Anesthesiol.* 2014 May;80(5):517-25.
51. Rouby JJ, Lu Q, Vieira S. Pressure/volume curves and lung computed tomography in acute respiratory distress syndrome. *Eur Resp J.* 2003 (supplement);42:27s-36s.
52. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowszka L, Lu Q. Acute Respiratory Distress Syndrome: Lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med.* 2003;31: S285-S295.
53. Lemaire F, Harf A, Harari A, Teisseire B, et al. Estimation of intrapulmonary shunt in resuscitation (use of a nomogram). *Bull Physiopath Resp.* 1975;11:659-681.
54. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:990-998.
55. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH; NIH NHLBI ARDS Network. Review of a large clinical series: Association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: A retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med.* 2009;24:35-46.
56. Gargani L, Lionetti V, Di Cristofano C, Bevilacqua G, et al. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. *Crit Care Med.* 2007;35:2769-2774.

-
57. Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med*. 2008;36:69-73.
58. Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, McDowell C, et al. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2010;38:114-120.
59. Sartorius A, Lu Q, Vieira S, Tonnellier M, et al. Mechanical ventilation and lung infection in the genesis of air-space enlargement. *Crit Care*. 2007; 11: R14.
60. Rouby JJ, Martin de Lassale E, Poète P, Nicolas MH, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Resp Dis*. 1992; 146:1059-1066.

8 APÊNDICE

Caltabeloti FP, Monsel A, Arbelot C, Brisson H, Lu Q, Gu W-J, Zhou G-J, Auler Jr JOC, Rouby JJ. Early fluid loading in acute respiratory distress syndrome with septic shock deteriorates lung aeration without impairing arterial oxygenation: a lung ultrasound observational study. *Crit Care*. 2014 May 6;18(3):R91.

Caltabeloti et al. *Critical Care* 2014, 18:R91
http://ccforum.com/content/18/3/R91

RESEARCH

Open Access

Early fluid loading in acute respiratory distress syndrome with septic shock deteriorates lung aeration without impairing arterial oxygenation: a lung ultrasound observational study

Fabiola Prior Caltabeloti^{1,2*}, Antoine Monsel², Charlotte Arbelot², Hélène Brisson², Qin Lu², Wen-Jie Gu², Guang-Ju Zhou^{2,3}, José O C Auler Jr¹ and Jean-Jacques Rouby²

Abstract

Introduction: The study was designed to assess the impact of fluid loading on lung aeration, oxygenation and hemodynamics in patients with septic shock and acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Methods: During a 1-year period, a prospective observational study was performed in 32 patients with septic shock and ARDS. Cardiorespiratory parameters were measured using Swan Ganz (n = 29) or PiCCO catheters (n = 3). Lung aeration and regional pulmonary blood flows were measured using bedside transthoracic ultrasound. Measurements were performed before (T0), at the end of volume expansion (T1) and 40 minutes later (T2), consisting of 1-L of saline over 30 minutes during the first 48 h following onset of septic shock and ARDS.

Results: Lung ultrasound score increased by 23% at T2, from 13 at baseline to 16 (P < 0.001). Cardiac index and cardiac filling pressures increased significantly at T1 (P < 0.001) and returned to control values at T2. The increase in lung ultrasound score was statistically correlated with fluid loading-induced increase in cardiac index and was not associated with increase in pulmonary shunt or regional pulmonary blood flow. At T1, PaO₂/FiO₂ significantly increased (P < 0.005) from 144 (123 to 198) to 165 (128 to 226) and returned to control values at T2, whereas lung ultrasound score continued to increase.

Conclusions: Early fluid loading transiently improves hemodynamics and oxygenation and worsens lung aeration. Aeration changes can be detected at the bedside by transthoracic lung ultrasound, which may serve as a safeguard against excessive fluid loading.

Introduction

Optimization of cardiac preload by fluid loading is a key issue in the treatment of septic shock. However, fluid administration may contribute to pulmonary edema in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) whose alveolar-capillary permeability is increased. A positive hemodynamic response to fluid

defined by a 10 to 15% increase in cardiac index (CI) [1,2], could be associated with arterial oxygenation deterioration and loss of lung aeration.

Two mechanisms may deteriorate gas exchange: increase in pulmonary shunt resulting from the increase in cardiac output (CO) and decrease in ventilation perfusion ratio induced by pulmonary edema resulting from an increase in pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) [3,4]. On the other hand, because hypoxic pulmonary vasoconstriction is markedly impaired by lung and systemic inflammation [3], increase in venous mixed oxygen saturation (SvO₂) may improve arterial oxygenation if pulmonary blood flow does not increase in non aerated lung

* Correspondence: fabiolaprior@uol.com.br

¹Department of Surgery, Division of Anesthesiology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 255 Dr Êneas de Carvalho Aguiar Ave, 05403-000 São Paulo, Brazil

²Laboratory of Clinical and Experimental Research of the Multidisciplinary Intensive Care Unit, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, La Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance-Publique-Hôpitaux-de-Paris, URMV Univ Paris 06, 47-83, Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article

regions. Therefore, the effects of fluid loading on arterial oxygenation are difficult to predict.

PCWP, SvO_2 , CO and intrapulmonary shunt (QVa/Qt) can be assessed at the bedside invasively, using a fiber optic Swan-Ganz catheter. Interstitial-alveolar edema, lung aeration and their variations can be assessed non-invasively using bedside transthoracic lung ultrasound [5-7]. Changes in pulmonary blood flow supplying non-aerated lung regions can be evaluated using bedside Doppler lung ultrasound [8-11].

There are clear recommendations for fluid loading at the initial phase of septic shock [12] and a general agreement for restricting fluid intake at the early phase of ARDS. A retrospective study has suggested that adequate initial fluid resuscitation during the first 2 days followed by conservative late fluid management is essential for improving final outcome of patients with septic shock and ARDS [13]. No study however, has assessed the immediate effects of fluid administration on gas exchange and lung aeration. The primary objective of this study performed in patients with septic shock and ARDS was to evaluate the effects of fluid loading on lung aeration assessed by lung ultrasound. Secondary objectives were to assess concomitant changes in arterial oxygenation and hemodynamics.

Material and methods

Patients

This prospective observational study was performed in the multidisciplinary ICU of La Pitié-Salpêtrière hospital. The protocol was approved by the local Ethical Committee (Comité de Protection des Personnes, Ile de France VI, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France, session n°18/2011) who considered the study an integral part of care provided to patients with ARDS and septic shock and waived the need for patients to give written informed consent. In our ICU, such patients are routinely monitored using a PiCCO or a fiber optic Swan-Ganz catheter [14-16] and transthoracic lung ultrasound is a common procedure to assess changes in lung aeration [6,7,17]. Thirty-two mechanically ventilated patients were included within 48 h following onset of septic shock and ARDS, defined according to referent recommendations [18,19]. Patients' relatives were orally informed of the study, including the results.

Exclusion criteria were age under 18 years, past history of chronic lung disease, active bleeding, ARDS and septic shock lasting more than 48 h, body positioning in the prone position, left ventricular ejection fraction lower than 50%, PCWP ≥ 18 mmHg, cardiogenic shock as the possible etiology, and pregnancy.

Protocol

In each patient, fluid loading was directed by the attending physician following the criteria recommended by the

Survival Sepsis Campaign: [12] within 6 h following onset of septic shock, 20 mL.kg⁻¹ of saline were rapidly administered before norepinephrine administration; during the next 48 h, fluid loading was continued to obtain a central venous pressure (CVP) ≥ 12 mmHg and reduce the level of vasopressor support. At the time of inclusion, none of the patients had CVP ≥ 12 mmHg, thereby justifying the fluid loading they received. Patients were included between the 24th and the 48th hour. Twenty-nine patients included were previously monitored with an arterial catheter and a fiber optic pulmonary arterial catheter (Swan-Ganz Standard Thermodilution Pulmonary Artery Catheter, Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) and three with the PiCCO system (PULSION medical systems AG, Munich, Germany).

Respiratory, hemodynamic, echocardiographic and lung ultrasound measurements were performed at baseline before loading (T0). Then 1,000 mL of saline were infused over 30 minutes and, respiratory, hemodynamic and lung ultrasound parameters were measured at the end of volume expansion (T1) and 40 minutes later (T2). Arterial and mixed venous blood gas, red blood cell count, hematocrit and blood lactate were also measured at T0, T1 and T2.

All patients were sedated using midazolam 0.15 mg.kg⁻¹.h⁻¹ and sufentanil 0.2 µg.kg⁻¹.h⁻¹ and paralyzed using atracurium 50 mg.h⁻¹ whenever it was needed [20]. Patients were ventilated using a volume-control mode with a constant inspiratory flow and a tidal volume of 5 to 6 mL.kg⁻¹, the fraction of inspired oxygen (FiO_2) was maintained at 0.6 or above if the arterial oxygen saturation (SaO_2) remained $<95\%$ the respiratory rate was optimized according to previous studies and recommendations [21] and the inspiratory/expiratory ratio was fixed at 0.5 (0.33 to 0.50). Positive end-expiratory pressure (PEEP) was set according to lung morphology as previously described [22,23]. Plateau pressure, PEEP and auto PEEP were recorded throughout the study. Ventilation settings were kept constant throughout the study.

Measurements

Arterial pressure was continuously measured and recorded from the arterial line. In patients equipped with a fiber optic Swan-Ganz catheter pulmonary arterial pressure and right atrial pressure were continuously recorded on MetaVision Clinical Information Management System for ICUs (ICU electronic medical records system, iMDsoft, Tel-Aviv, Israel) and PCWP and CVP was intermittently measured at end-expiration. CO was measured with simultaneous withdrawing of systemic and pulmonary arterial blood samples within 1 minute. Arterial oxygen tension (PaO_2), arterial carbon dioxide tension (PaCO_2) and pH, hemoglobin and methemoglobin concentrations and arterial and mixed venous oxygen

saturations were measured using an ABL 825 hemoximeter (Radiometer Copenhagen, Denmark). Standard formulas were used to calculate the CI, the systemic vascular resistance index (SVRI), pulmonary vascular resistance index (PVRI), the Q_{Va}/Q_t , oxygen delivery (DO_2), and oxygen consumption (VO_2). In patients equipped with a PiCCO catheter, Q_{Va}/Q_t and left ventricular cardiac filling pressures could not be measured.

In patients lying in the supine position or in the semi-recumbent position who were hemodynamically stable, echocardiographic measurements were performed off-line, by an experienced observer with level-3 certification, who was unaware of the clinical data and other hemodynamic measurements. All measurements were made at end-expiration over five consecutive cardiac cycles. Transthoracic echocardiography was performed

using a Siemens Acuson CV70 (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) and images were stored digitally for later playback and analysis. Left ventricular ejection fraction was assessed using the Simpson modified bi-plane method. Transmitral flow was recorded by pulsed Doppler with the sample volume placed at the mitral valve tips. Mitral inflow velocity was analyzed for peak velocity of early (E) and late (A) filling and deceleration time (DT) of E was measured. In the presence of arrhythmia, the peak velocity of early mitral inflow (E) was measured over five cardiac cycles [24]. Velocities of mitral annulus were recorded by a tissue Doppler imaging program with a 5-mm sample volume placed at the lateral corner of the mitral annulus. The early diastolic (E/e') velocity of mitral annular displacement was measured from the tissue Doppler imaging recording.

Figure 1 Regional distribution of pulmonary aeration in 32 patients with septic shock and acute respiratory distress syndrome. (A) Right (R, gray bars) and left (L, gray bars) lungs at baseline and 40 minutes after fluid loading (red bars). As shown in (B) and (C), in each patient, six regions of interest were examined on each side, delineated by parasternal line (PSL), anterior axillary line (AAL), posterior axillary line (PAL) and paravertebral line (PVL): 1 = anterior and superior lung region; 2 = anterior and inferior lung region; 3 = lateral and superior lung; 4 = lateral and inferior lung region; 5 = posterior and superior lung region (the acoustic window is located in intercostal spaces between the scapula and vertebrae); 6 = posterior and inferior lung region. Each region of interest is characterized by the worst ultrasound pattern detected allowing the calculation of a regional ultrasound score: Normal = 0, interstitial edema (spaced B1 lines) = 1, interstitial-aveolar edema (coalescent B2 lines) = 2, lung consolidation = 3. The lung ultrasound score (LUS) is calculated as the sum of each individual score, ranging between 0 and 36 [27]. On the Y axis, the mean score per region of interest is indicated $\pm$ SD.

Transthoracic lung ultrasound was performed offline by an experienced investigator with level-3 certification [25], who was unaware of any other hemodynamic measures. A Siemens Acuson CV70 and a 2- to 4-MHz round-tipped or convex probe were used. As shown in Figure 1B and 1C, 12 regions of interest were examined and the quantification of aeration was calculated applying a lung ultrasound score (LUS) as previously described

[26,27]. For a given region of interest, all intercostal spaces were carefully and extensively examined. Four ultrasound patterns corresponding to different degrees of aeration loss were looked for in each intercostal space: 0) normal aeration, characterized by the presence of lung sliding with horizontal A lines and, occasionally, one or two isolated vertical B lines; 1) moderate loss of lung aeration: either multiple well-defined and spaced B1 lines, issued

Figure 2 Representative images illustrating lung ultrasound changes following fluid loading in three patients with septic shock and acute respiratory distress syndrome. In the first patient, (A) the image obtained before fluid loading shows normal aeration in the left lateral and superior lung region with the presence of lung sliding and A lines; (B) the image obtained 40 minutes after fluid loading, shows the presence of B1 lines in the same lung region. In the second patient, (C) the image obtained before fluid loading shows normal aeration in the left lateral and inferior lung region with the presence of lung sliding and A lines; (D) the image obtained 40 minutes after fluid loading, shows the presence of B2 lines in the same lung region. In the third patient, (E) the image obtained before fluid loading shows B1 lines in the right lateral and inferior lung region; (F) the image obtained 40 minutes after fluid loading, shows the presence of B2 lines issued from a juxtapleural consolidation in the same lung region.

from the pleural line or from small juxtapleural consolidations and corresponding to interstitial edema; or coalescent B2 lines, issued from the pleural line or from small juxtapleural consolidations, present in a limited portion of the intercostal space and corresponding to localized alveolar edema; 2) severe loss of lung aeration, characterized by multiple coalescent vertical B2 lines issued either from the pleural line (Figure 2D) or from juxtapleural consolidations (Figure 2F), detected in the whole area of one or several intercostal spaces and corresponding to diffuse alveolar edema; 3) complete loss of lung aeration resulting in lung consolidation and characterized by the presence of tissue pattern containing either hyperechoic punctiform images representative of static air bronchograms, or hyperechoic tubular images, representative of dynamic air bronchograms. The worst ultrasound pattern observed in one or several intercostal spaces was considered as characterizing the region of interest. A value (0, 1, 2 or 3) was

attributed to each region examined and the LUS was calculated as the sum of the 12 regions examined. More detailed information on transthoracic lung ultrasound can be obtained online [28] by clicking on **Basic skills** in transthoracic lung ultrasound to download the corresponding PowerPoint presentation. Using Doppler with color-flow mapping, regional pulmonary blood flow present within consolidated lung areas was assessed as previously described [29]. Pulmonary arterial and venous blood flow signals were obtained by positioning the sample volume into the center of the lumen of the detected vessel and placing the ultrasound beam as parallel as possible to the flow. The spectral waveforms were considered good if 1) pulmonary artery blood flow could be differentiated from pulmonary vein blood flow; 2) the resolution was adequate for serial measurements. As previously described [9] arterial waveform consists principally of a rapid systolic acceleration phase, followed by rapid deceleration. Peak

Figure 3 Pulmonary blood flow. (A) Lung consolidation with persisting regional pulmonary blood flow (B) detected using transthoracic Doppler ultrasound in a patient included in the study. Within the consolidation, a pulmonary artery characterized by its biphasic signal is identified (C).

velocity, mean velocity and velocity time-interval were measured before and after fluid loading in the pulmonary artery supplying a consolidated lung region and characterized by a biphasic flow (Figure 3).

Statistical analysis

The primary endpoint of the study was the increase in LUS after fluid loading. In a previous study, patients with ARDS had a mean LUS of 15 ± 4.8 [7]. Expecting a 30% increase in LUS resulting from fluid loading, we calculated that 31 patients would be needed based on 90% statistical power and an actual alpha value of 0.05. The secondary endpoints were changes in regional pulmonary blood flow, heart rate, mean arterial pressure, mean pulmonary arterial pressure, PCWP, right atrial pressure, CI, SvO₂, systemic and pulmonary vascular resistance indices, arteriovenous oxygen difference, oxygen delivery, oxygen consumption, lactate, hemoglobin, PaO₂/FiO₂ and QVa/Q_t. Data are expressed as mean $\pm$ SD or median and interquartile range (25 to 75%) according to the data distribution. Cardiorespiratory variables, LUS, peak velocity, mean velocity and velocity time-intervals measured at T0, T1 and T2 were compared using one-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures or Friedman repeated measures ANOVA on ranks followed by post hoc Tukey test, using software SigmaStat 3.1 e Sigmaplot 11.0 (Systat Software Inc., Point Richmond, CA, USA). The statistical significance level was fixed at 0.05.

Results

Clinical and cardiopulmonary characteristics of the patients are summarized in Table 1. According to the Berlin definition [19] 8 patients had mild ARDS, 21 moderate ARDS and 3 severe ARDS. Causes of ARDS were community-acquired pneumonia (n = 1), ventilator-associated pneumonia (n = 22), aspiration pneumonia (n = 1), pulmonary contusion (n = 2) and extrapulmonary ARDS (n = 6). Causes of septic shock were pneumonia (n = 26), peritonitis (n = 5) and necrotizing fasciitis (n = 1).

As previously reported in patients with ARDS using computerized tomography [30,31], loss of lung aeration was predominantly found in dependent posterior lung regions and similarly distributed on both sides (Figure 1A). Fluid loading-induced aeration loss observed between T0 and T2 was mainly due to the onset of coalescent B lines in initially normally aerated lung regions or regions with interstitial edema characterized by B1 lines (Figure 1A). As shown in Figure 4, LUS significantly increased by 8% between T0 and T1 ($P = 0.01$), and by 23% between T0 and T2 ($P < 0.001$). New consolidations appeared only in 13% of lung regions concerned by aeration loss. Illustrative images of these changes are shown in Figure 2.

Table 1 Clinical and cardiorespiratory characteristics at baseline of the 32 patients with acute respiratory distress syndrome and septic shock

Clinical characteristics	
Age, yr	64 $\pm$ 13
Sex ratio, male/female, number	27/5
SOFA score	10 $\pm$ 2
APACHE II score	17 $\pm$ 6
Causes of Admission	
Emergency surgery	9
Elective surgery	15
Medical	4
Multiple trauma	4
Hemodynamic characteristics	
Svan-Ganz/PiCCO, number of patients	29/3
Norepinephrine, number of patients	32
Norepinephrine dose, $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, median (IQR)	0.34 (0.2 to 0.63)
Epinephrine, number of patients	1
LVEF%	60 (59 to 70)
Respiratory Characteristics	
UISS	23 $\pm$ 05
Vt, mL	400 (378 to 450)
Pmax, cmH ₂ O	31 $\pm$ 7
Ppl, cmH ₂ O	21 (17 to 24)
RR, breath $\cdot\text{min}^{-1}$	26 (22 to 29)
PEEP, cmH ₂ O	8 (5 to 10)
PEEP _i , cmH ₂ O	1 (0 to 2)
PaO ₂ /FiO ₂	160 $\pm$ 49
pH	7.34 $\pm$ 0.08
PaCO ₂ , mmHg	38.4 (34.4 to 42.1)

Data are presented as number of patients, mean $\pm$ SD, or median and interquartile interval (25 to 75%). SOFA, sequential organ failure assessment; APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation; PiCCO, PULSION medical systems; LVEF, left ventricular ejection fraction; E/A, ratio between early (E) and late (A) ventricular filling velocity; UISS, lung injury severity score; Vt, tidal volume; Pmax, peak pressure; Ppl, plateau pressure; RR, respiratory rate; PEEP, positive end-expiratory pressure; PEEP_i, intrinsic PEEP; PaO₂, arterial oxygen tension; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PaCO₂, arterial carbon dioxide tension.

Table 2 summarizes hemodynamic changes observed between T0 and T2. CI, aortic velocity time-integral, mean arterial pressure, mean pulmonary artery pressure, PCWP, CVP, DO₂ and VO₂ increased significantly at T1 and returned to control values at T2 suggesting a redistribution of the fluid out of the vascular compartment. Concomitantly, systemic and pulmonary vascular resistance indices, arteriovenous oxygen difference, hemoglobin and lactates significantly decreased at T1 and returned to control values at T2.

As shown in Figure 5, the PaO₂/FiO₂ ratio significantly increased at T1 and returned to control values at T2,

whereas Q_{Va}/Q_t remained unchanged (Table 2). Concomitantly, CI significantly increased at T1 and returned to control values at T2 (Figure 6A), whereas right and left velocity time intervals measured in the pulmonary arteries supplying non aerated lung regions, remained unchanged (Figure 6B). There was significant but weak correlation between the increase in LUS at T1 and the increase in CI at T1 ($R = 0.4$, $P = 0.04$).

The results were not influenced by the hemodynamic response to fluid loading. The increase in PaO_2/FiO_2 and LUS were not different between 13 patients whose CI increased by less than 10% and 19 patients whose CI increased by more than 10%.

Discussion

The present study performed in patients with septic shock and ARDS shows that the hemodynamic benefit of fluid loading is associated with worsened lung aeration that does not match a decline in oxygenation. Following goal-directed fluid loading, CI and cardiac filling pressures immediately increased and rapidly returned to control values. It induced an immediate, slight but significant loss of lung aeration that worsened over time,

whereas pulmonary shunt as well as regional pulmonary blood flow did not change. Arterial oxygenation increased at the end of fluid loading and returned to control values 40 minutes later.

Fluid loading-induced loss of lung aeration was detected by transthoracic ultrasound as an increase in LUS. In 87% of lung regions demonstrating ultrasound changes following fluid loading, new B lines appeared immediately or 40 minutes after volume expansion. B lines are vertical artifacts resulting from the abnormal interface existing between alveolar gas and excess of lung water (or tissue) and can be used for tracking aeration change [32]. Rapid appearance of multiple B lines (B1 lines) following fluid loading is strongly evocative of interstitial edema, whereas appearance of coalescent B lines (B2 lines) is suggestive of interstitial-alveolar edema. In the present study these changes were observed in less than 20% of examined lung areas, suggesting that fluid loading-induced interstitial-alveolar edema had a regional and heterogeneous distribution. Interestingly, the occurrence of regional lung edema was not associated with an increase in pulmonary shunt. As shown in Figure 6, despite the increase in CI, regional pulmonary blood flows within consolidated lung regions did not change, suggesting a predominant distribution in pulmonary vessels supplying normally aerated lung regions. As a matter of fact, between 40 and 50% of lung regions were normally aerated before fluid loading, leaving the possibility of a predominant distribution of the increase in CI in these regions.

Immediately after fluid loading, CI and arterial oxygenation significantly increased without change in pulmonary shunt. In fact, fluid loading-induced improvement in arterial oxygenation was related to a reduction in arteriovenous oxygen difference [33], whereas the most likely mechanism explaining fluid loading-induced deterioration of lung aeration was the slight but significant increase in PCWP in patients with injury of the alveolar capillary membrane. Many studies have demonstrated that even modest changes in PCWP can limit or promote the formation of interstitial-alveolar edema in experimental ARDS [32].

What are the clinical implications of our findings? When septic shock is associated with ARDS, the optimum fluid strategy remains uncertain and controversial: early vascular filling is critical for supporting hemodynamics and improving outcome in septic patients [12], whereas fluid loading may be deleterious for lung function [34-37]. A study performed in patients with acute lung injury secondary to septic shock, has proposed a biphasic fluid strategy [13]: fluid loading based on hemodynamic and oxygenation targets during the first 48 h and fluid restriction during the following days. The present study shows, however, that early fluid loading only

Table 2 Hemodynamic changes before and after fluid challenge

Hemodynamic variable	T0	T1	T2	p value
HR, beats·min ⁻¹	96 (72.5 to 105.5)	93 (71.5 to 103.5)	91.5 (72.5 to 102.5)	0.067
PAM, mmHg	76.5 (71 to 83.6)	85 (76 to 90.5) ^{ab}	81 (72.5 to 92)	<0.001*
PAPm, mmHg	25 (21 to 27)	28 (26 to 30) ^{ab}	26 (24 to 29) ^c	<0.001*
PCWP, mmHg	12 (9.5 to 14)	14 (12 to 17) ^{ab}	14 (10 to 14.2)	<0.001*
CVp, mmHg	10 (7.7 to 11.2)	12 (9.7 to 13) ^{ab}	10 (8 to 11)	<0.001*
CI, l·min ⁻² ·m ⁻²	3.4 ± 0.9	3.9 ± 0.9 ^{ab}	3.5 ± 1.0	<0.001*
SVRI, dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²	1,576 (1,390 to 1,966)	1,427 (1,229 to 1,867) ^a	1,555 (1,290 to 2,229)	0.013*
PVRI, dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²	311 (241 to 375)	262 (225 to 319) ^a	302 (265 to 403) ^c	<0.001*
SV _O 2, %	71 (67.8 to 78.6)	73.1 (68.1 to 78.8)	71.9 (68.1 to 78.4)	0.356
D(A-v)O ₂ , mL/dL	3.5 (3.0 to 4.0)	3.3 (2.7 to 3.8) ^a	3.3 (2.9 to 3.9)	0.043*
DO ₂ , mL·min ⁻¹ ·m ⁻²	450 ± 127	489 ± 125 ^{ab}	456 ± 137	<0.001*
VO ₂ , mL·min ⁻¹ ·m ⁻²	118 ± 28	126 ± 29 ^a	116 ± 31	0.03*
Lactate, mmol/L	1.9 (1.2 to 2.4)	1.55 (1.05 to 2.45) ^{ab}	1.95 (1.15 to 2.27)	0.002*
Hb, g/dL	10 (8.8 to 10.9)	8.9 (8.1 to 10.5) ^a	9.6 (8.6 to 10.9) ^c	<0.001*
VTI _{Ao} , cm	18.3 ± 3.62	21.21 ± 4.49 ^{ab}	20.4 ± 4.63	<0.001*
E/A	1.05 ± 0.27	1.1 ± 0.31	1.11 ± 0.3	0.232
E/e'	5.17 (4.36 to 6.42)	6.27 (4.24 to 6.7)	5.65 (4.82 to 7.35)	0.657
Q _{va} /Q _t	25.3 (22.5 to 33)	26 (22.2 to 32.6)	27.5 (22.5 to 32.6)	0.307

Data are presented as mean ± SD or median and interquartile interval (25 to 75%). T0, baseline; T1, immediately after fluid challenge; T2, 40 minutes after fluid challenge; HR, heart rate; PAM, mean arterial pressure; PAPm, mean pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; RAP, right atrial pressure; CI, cardiac index; SV_O2, mixed venous saturation; SVRI, systemic vascular resistance index; PVRI, pulmonary vascular resistance index; D(A-v)O₂, arteriovenous oxygen difference; DO₂, oxygen delivery; VO₂, oxygen consumption; Hb, hemoglobin; VTI_{Ao}, aortic velocity time-integral; E/A, ratio of early (E) to late (atrial - a) ventricular filling velocity; E/e', ratio of early transmitral flow velocity to early diastolic mitral annulus velocity; Q_{va}/Q_t, pulmonary shunt.

^aP < 0.05 = T0 versus T1; ^bP < 0.05 = T1 versus T2; ^cP < 0.05 = T0 versus T2. *Statistically significant difference between the three time points.

transitorily improves hemodynamics and oxygenation, whereas it induces a progressive decrease in lung aeration detected by transthoracic LUS. This unexpected result confirms experimental data showing that LUS is much more sensitive than oxygenation changes to detect loss of lung aeration [38]. Therefore, by detection of aeration loss at the bedside, lung ultrasound could be a sensitive tool to assess the risk/benefit ratio of fluid loading in patients with septic shock and ARDS. Late consequences of fluid loading-induced worsening of lung aeration were not assessed in the present study. Three studies, however, have reported increased mortality associated with positive fluid balance at the early phase of ARDS. In the ARDSnet tidal volume study cohort, higher mortality was observed in patients with a positive fluid balance observed at day 1 and persisting at day 4 [36]. Higher mortality was also observed in patients with an increase in extravascular lung water indexed to predicted body weight at day 1 [39,40].

Several methodological limitations are to be discussed. First, the enrolled population was characterized by mild to moderate ARDS associated with septic shock caused mainly by ventilator-associated pneumonia observed predominantly in surgical patients. Extrapulmonary ARDS

was present in less than 20% of patients. As previously demonstrated, ventilator-associated pneumonia is made of disseminated foci of pneumonia associated to large consolidations predominating in the lower lobes [6,41,42]. Therefore, the results of the present study may not apply to other causes of medical ARDS where high permeability-type alveolar edema is predominant or to more severe and extended forms of the disease. Second, measurements were time-limited and the late consequences of fluid loading-induced decrease in lung aeration were not assessed. The fact that lung aeration continued to decrease 40 minutes after the end of fluid loading, despite return to control values of hemodynamic parameters, indicates that fluid penetration within interstitial and alveolar spaces is a slow process. Third, the investigator who performed the three transthoracic ultrasound examinations was not aware of any other cardiorespiratory parameters but was not blind to the protocol timing. An overestimation of LUS could have then resulted. A majority of lung ultrasound examinations were recorded. A *posteriori* examination of videos by a second investigator unaware of protocol timing did not reveal any substantial bias. Fourth there are potential sources of error in counting B lines. Assessment of B lines depends on the

type of probe, wavelength emission frequency and filter technique for artifact suppression. Therefore, LUS is only a semiquantitative evaluation of lung water and interstitial syndrome [32]. Last but not least, the high level of expertise required to detect small changes in LUS together with operator dependence may limit the clinical applicability of bedside transthoracic lung ultrasound for determining detrimental fluid loading.

Conclusions

In summary, when septic shock is associated to ARDS, fluid loading performed within 48 h of onset transiently improves hemodynamics and oxygenation. Ultrasound and hemodynamic data suggest that fluid loading produces regional interstitial-alveolar edema caused by an increase in pulmonary microvascular hydrostatic pressure. Due to the increase in cardiac index and the lack of increase in pulmonary shunt, arterial oxygenation increases, concealing from the clinician, the deterioration of lung aeration. As a consequence, transthoracic lung ultrasound may serve as a safeguard against excessive fluid loading.

Key messages

- Transthoracic lung ultrasound is a non invasive, easily repeatable and useful diagnostic tool at the bedside in critically ill patients.
- At the early phase of ARDS associated with septic shock, bedside transthoracic lung ultrasound detects early worsening of lung aeration resulting from fluid loading.
- Simultaneously, hemodynamics and oxygenation improve and lung ultrasound may serve as a safeguard against excessive fluid loading.

Abbreviations

A: peak velocity of late filling; ANOVA: analysis of variance; ARDS: acute respiratory distress syndrome; CI: cardiac index; CO: cardiac output; CVP: central venous pressure; $DA-V_{O_2}$: arteriovenous oxygen difference; DO_2 : oxygen delivery; DT: deceleration time of E; E: peak velocity of early filling; EA: ratio of early (E) to and late (atrial) ventricular filling velocity; EFa: ratio of early transmitral flow velocity to early diastolic mitral annulus velocity; FO_2 : fraction of inspired oxygen; Hb: hemoglobin; LUS: lung ultrasound score; $PaCO_2$: arterial carbon dioxide tension; PaO_2 : arterial oxygen tension; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; PEEP: positive end-expiratory pressure; PVR: pulmonary vascular resistance index; QVA/CI: intrapulmonary shunt; SO_2 : venous mixed oxygen saturation; SVR: systemic vascular resistance index; T: time; VO_2 : oxygen consumption; VTIAo: aortic velocity time-integral.

Competing interests

The authors have no competing interests.

Authors' contributions

FFC was directly involved in the conception of the protocol, acquired all data, analyzed and drafted the manuscript. AM, CA, HB, and GZ participated to the design of the study, supervised the acquisition of ultrasound and echocardiographic data and participated to the writing of the manuscript. QL and WUG performed the statistical analysis and participated in the draft of the manuscript. JCCA made the study possible, was involved in the conception of the protocol and participated in the writing of the manuscript and JRR designed the research protocol, made a determinant contribution to analysis and interpretation of data, made a critical contribution to the writing of the manuscript and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

FFC was supported by grants from the doctoral fellowship program of CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior)/Brazilian Ministry of Education - BEX 6793/10-0 and by Universidade de São Paulo, Brazil, and GZ received a financial support from the Department of Emergency Medicine, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University China. Written informed consent was obtained from the patient represented in Figure 1 for publication of the manuscript and accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-chief of this journal. This work was performed in the Multidisciplinary Intensive Care Unit, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, La Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance-Rubrique-Hôpitaux de Paris, University Pierre et Marie Curie (UPMC) of Paris 06, France (<http://www.reapitie-univ-paris6.sph.fr>).

Author details

¹Department of Surgery, Division of Anesthesiology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 255 Dr. Enéas de Carvalho Aguiar Ave, 05403-000 São Paulo, Brazil. ²Laboratory of Clinical and Experimental Research of the Multidisciplinary Intensive Care Unit, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, La Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance-Rubrique-Hôpitaux de Paris, UPMC Univ Paris 06, 47-83, Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. ³Department of Emergency Medicine, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University, School of Medicine, 80 Jiefang Road, 310009 Hangzhou, China.

Received: 12 December 2013 Accepted: 23 April 2014
Published: 6 May 2014

References

- Monnet X, Osman D, Ridel C, Lami B, Richard C, Teboul JL: Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009, 37:951-956.
- Perrakis C, Velissaris D, Scolletta S, Heenen S, De Backer D, Vincent JL: Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Int Care Med* 2012, 38:422-428.
- Marshall BE, Hanson CW, Frasch F, Marshall C: Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 2. Pathophysiology. *Int Care Med* 1994, 20:379-389.
- Marshall BE, Marshall C, Frasch F, Hanson CW: Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 1. Physiologic concepts. *Int Care Med* 1994, 20:291-297.
- Baldi G, Gargani L, Abralo A, D'Ercole L, Caramella D, Pcano E, Gunta F, Forfori F: Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: A pilot study. *Int Care Med* 2013, 38:74-84.
- Bouhemad B, Liu ZH, Arbelot C, Zhang M, Ferrari F, Le-Guen M, Girard M, Lu Q, Ruby JJ: Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary reabsorption in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2010, 38:94-92.
- Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Ruby JJ: Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Res Crit Care Med* 2011, 183:341-347.
- Yuan A, Yang FC, Lee L, Wu HD, Kuo SH, Luh KT, Chen WL, Lin FY: Reactive pulmonary artery vasoconstriction in pulmonary consolidation evaluated by color Doppler ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2000, 26:49-56.
- Gorg C, Bert T: Transcutaneous colour Doppler sonography of lung consolidations: review and pictorial essay. Part 1: Pathophysiology and colour Doppler sonographic basics of pulmonary vascularity. *Ultraschall Med* 2004, 25:221-226.
- Gorg C, Bert T: Transcutaneous colour Doppler sonography of lung consolidations: review and pictorial essay. Part 2: colour Doppler sonographic patterns of pulmonary consolidations. *Ultraschall Med* 2004, 25:265-291.
- Yatsu Y, Tsubo T, Ishihara H, Nakamura H, Hirota K: A new method to estimate regional pulmonary blood flow using transesophageal echocardiography. *Anesth Analg* 2008, 106:530-534.
- Delinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bon J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sessler J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL, International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee, American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, Canadian Critical Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Respiratory Society, International Sepsis Forum, Japanese Association for Acute Medicine, Japanese Society of Intensive Care Medicine, Society of Critical Care Medicine, Society of Hospital Medicine, Surgical Infection Society, World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008, 36:296-327.
- Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, Micek ST, Kollef MH: The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009, 136:102-109.
- Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Benoit A, Lemaire S, Garin JP, Ruby JJ: Echocardiographic Doppler assessment of pulmonary capillary wedge pressure in surgical patients with postoperative circulatory shock and acute lung injury. *Anesthesiology* 2003, 98:1091-1100.
- Bouhemad B, Ferrari F, Leleu K, Arbelot C, Lu Q, Ruby JJ: Echocardiographic Doppler estimation of pulmonary artery pressure in critically ill patients with severe hypoxemia. *Anesthesiology* 2008, 109:55-62.
- Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Ruby JJ: Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2008, 36:765-774.
- Rémerand F, Dellamonica J, Mao Z, Ferrari F, Bouhemad B, Janin Y, Arbelot C, Lu Q, Ichai C, Ruby JJ: Multiplane ultrasound approach to quantify pleural effusion at the bedside. *Int Care Med* 2010, 35:656-664.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992, 20:864-874.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012, 307:2526-2533.
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Renot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Amal JM, Perez D, Sghibyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Querin C, Rat G, Morange S, Roch A: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* 2010, 363:1107-1116.

21. Rouby JJ, Lu Q: Bench-to-bedside review: Adjuncts to mechanical ventilation in patients with acute lung injury. *Crit Care* 2005, 9:465-471.
22. Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I: Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165:1182-1186.
23. Rouby JJ, Constantin JM, Zhang M, Lu Q: Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2004, 101:228-234.
24. Li C, Zhang J, Zhou C, Huang L, Tang H, Rao L: Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Eur J Echo* 2010, 11:296-301.
25. Neri L, Storti E, Lichtenstein D: Toward an ultrasound curriculum for critical care medicine. *Crit Care Med* 2007, 35:290-301.
26. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ: Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit Care* 2007, 11:205.
27. Soummer A, Perbet S, Brisson H, Arbelot C, Constantin JM, Lu Q, Rouby JJ: Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit Care Med* 2012, 40:2064-2072.
28. Basic skills in transthoracic lung ultrasound. [http://www.reapitie-univparis5aphp.fr]
29. Bouhemad B, Barbry T, Soummer A, Lu Q, Rouby JJ: Doppler study of the effects of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine on regional pulmonary blood flows in patients with Acute Lung Injury. *Minerva Anestesiol* 2014, 80:517-525.
30. Rouby JJ, Lu Q, Vieira S: Pressure/volume curves and lung computed tomography in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2003, 22:27-36.
31. Rouby JJ, Ruybasset L, Nieskowska A, Lu Q: Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 2003, 31:285-295.
32. Volpicelli G, Bbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby JJ, Arbelot C, Litello A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breitkreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T: International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Int Care Med* 2012, 38:577-591.
33. Lemaire F, Harf A, Marati A, Teisseire B, Rénier B, Atlan G, Rapin M: Estimation of intrapulmonary shunt in resuscitation (use of a nomogram). *Bull Physiopath Resp* 1975, 11:659-681.
34. Roch A, Guerville C, Papazian L: Fluid management in acute lung injury and ARDS. *Ann Intensive Care* 2011, 30:16.
35. Mitchell JP, Shuller D, Calandino FS, Shuster DP: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145:990-998.
36. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, de Boissblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *New Engl J Med* 2006, 354:2564-2575.
37. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH, NIH NHLBI ARDS Network: Review of a large clinical series: Association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: A retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med* 2009, 24:35-46.
38. Gargani L, Lionetti V, Di Cristofano C, Bevilacqua G, Rechia FA, Pivano E: Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. *Crit Care Med* 2007, 35:2769-2774.
39. Phillips CR, Chesnut MS, Smith SM: Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med* 2008, 36:69-73.
40. Craig TR, Duffy MJ, Shyamundar M, McDowell C, McLaughlin B, Ebom JS, McAuley DF: Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2010, 38:114-120.
41. Sartorius A, Lu Q, Vieira S, Tonnelier M, Lenaour G, Goldstein I, Rouby JJ: Mechanical ventilation and lung infection in the genesis of air-space enlargement. *Crit Care* 2007, 11:R14.
42. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poëte P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, Le Charpentier Y, Gosset J, Vars P: Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146:1059-1066.

doi:10.1186/cc13859

Cite this article as: Caltabeloti et al.: Early fluid loading in acute respiratory distress syndrome with septic shock deteriorates lung aeration without impairing arterial oxygenation: a lung ultrasound observational study. *Critical Care* 2014 18:R91.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit