

**LIGIA CRISTINA CÂMARA CUNHA**

**Estudo clínico prospectivo sobre preditores de fluido  
responsividade em pacientes no pós-operatório de cirurgia  
cardíaca**

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

Programa de Anestesiologia

Orientadora: Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa  
Gomes Galas

**SÃO PAULO  
2019**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cunha, Lígia Cristina Câmara  
Estudo clínico prospectivo sobre preditores de  
fluido responsividade em pacientes no pós-operatório  
de cirurgia cardíaca / Lígia Cristina Câmara Cunha. --  
São Paulo, 2019.

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

Programa de Anestesiologia.

Orientadora: Filomena Regina Barbosa Gomes Galas.

Descritores: 1.Débito cardíaco 2.Cirurgia cardíaca  
3.Cuidados críticos 4.Volume sistólico 5.Monitorização  
hemodinâmica 6.Fluido responsividade

USP/FM/DBD-396/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

Ao meu marido, Marco, meu grande incentivador, por todo o apoio e compreensão.

Ao meu amado filho, Gabriel, minha luz, minha maior e melhor motivação.

À minha mãe, Márcia, por me ensinar que toda conquista exige muito esforço e trabalho, por ser meu exemplo mais precioso de determinação, coragem e resiliência.

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, minha orientadora, por ser inspiração com a sua dedicação e incansável disposição pelos pacientes, pela sabedoria partilhada, pela oportunidade de aprendizado e principalmente pela parceria que construímos ao longo dos anos.

À Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, minha mentora científica, pelos ensinamentos compartilhados, por ser fonte infindável de sabedoria e dedicação e, sobretudo, pela oportunidade de fazer parte deste grupo de pesquisa que tenho tanto orgulho.

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior, pela excelência acadêmica e pelo acolhimento na Anestesiologia da FMUSP, pelo incentivo e oportunidade em realizar essa pesquisa e, especialmente, pela possibilidade de crescimento profissional.

À querida amiga, Jaqueline Maria Jardim, por ser tão presente, pela amizade que transcende nossa capacidade de entendimento, por me incentivar na realização deste projeto e pela grandiosa ajuda na coleta de dados.

À Julia Tizue Fukushima, pelos conselhos pessoais e profissionais, pelos ensinamentos e pela excepcional análise estatística.

À minha grande rede de apoio, minha família, mãe, irmãos, sogra, sogro, cunhadas e cunhados, pela presença e disponibilidade irrestritas e, especialmente, pela compressão e paciência.

Às amigas que torceram e compartilharam momentos de alegria e dificuldades, Denise Blini Sierra, Denise Ribeiro da Silva, Heloisa Regina Fernandes e Maria Isabel da Silva, esse percurso foi muito mais tranquilo e prazeroso graças à presença de vocês.

Aos doutores e doutorandos que fizeram parte desta caminhada, Laura Alencar Cavalcante Nascimento, João Victor Barelli, Eduardo Atsushi Osawa, Flávio Mauá Chaves Ferreira, Chiara Scaglioni Tessmer Gatto, Juliana Caldas Ribeiro, Graziela dos Santos Rocha Ferreira, Rafael de Moraes Ianotti, pessoas queridas e especiais que me motivaram e continuam me motivando a aprender muito mais sobre pesquisa.

À equipe da Anestesiologia do InCor, Suely Pereira Zeferino, Marco Antônio dos Santos, Rogério de Souza Lima Barros, João Vitor de Souza, Ana Paula de Oliveira, pelo apoio, compreensão e pela parceria profissional.

À equipe da pós-graduação da Anestesiologia, Claudia Alexandria Pereira, Sandra Regina Marques da Silva e Arlen Clayton Cirino dos Santos, pelas orientações, conselhos e auxílio administrativo.

Aos profissionais de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do Instituto do Coração, pelo acolhimento, pela disponibilidade de auxílio na condução do protocolo e por tornar tão leve o período de coleta de dados.

Aos pacientes que participaram e confiaram na realização desta pesquisa.

Ao Instituto do Coração, por proporcionar tantos momentos de aprendizado, crescimento profissional e pessoal ao longo dos anos, por me ensinar a seriedade de se realizar pesquisa com ciência e humanismo.

*“Jamais tenha medo da vida,  
jamais tenha medo de se arriscar.  
Confie na oportunidade,  
na chance, no destino.  
Vá e conquiste outros espaços,  
outras esperanças.  
O resto será dado a você.”*

*Henry de Monfreid*

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

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

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

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

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

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1.INTRODUÇÃO.....	1
2.OBJETIVOS.....	6
2.1 Objetivo primário.....	7
2.2 Objetivos secundários.....	7
3 REVISÃO DA LITERATURA .....	8
3.1 Aspectos fisiológicos da fluido responsividade.....	10
3.2 Monitorização do débito cardíaco minimamente invasivo.....	13
3.2.1 Análise pelo contorno de pulso .....	13
3.2.2 Sistemas de análise do contorno de pulso calibrados .....	16
3.2.2.1 Sistema calibrado pelo lítio .....	16
3.2.2.2 Sistemas calibrados pela termodiluição transpulmonar (TDTP) .....	17
3.2.3 Sistemas de análise do contorno de pulso não calibrados .....	18
3.3 Parâmetros hemodinâmicos estáticos relacionados a fluido responsividade.....	21
3.3.1 Pressão venosa central.....	21
3.3.2 Pressão de oclusão da artéria pulmonar .....	23
3.4 Parâmetros hemodinâmicos dinâmicos relacionados a fluido responsividade.....	24
3.4.1 Variação do volume sistólico (VVS) e variação da pressão de pulso ( $\Delta$ PP) .....	24
3.4.2 Manobra de elevação passiva das pernas .....	28
3.5 Marcadores de oxigenação tecidual.....	32
4 MÉTODOS .....	35
4.1 Desenho do estudo.....	36
4.2 Pacientes.....	36
4.2.1 Critérios de inclusão .....	37
4.2.2 Critérios de exclusão.....	37
4.3 Avaliação dos dados clínicos e demográficos e coleta de dados e procedimentos na unidade de terapia intensiva .....	38
4.4 Análise Estatística.....	42



5 RESULTADOS .....	44
5.1 Pacientes.....	45
5.2 Variáveis hemodinâmicas .....	49
5.3 Marcadores de oxigenação tecidual.....	55
6 DISCUSSÃO.....	61
7 CONCLUSÃO.....	70
8 ANEXOS.....	72
Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética .....	73
Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	78
Anexo C – Ficha de Coleta de Dados .....	81
Anexo D – Escala de agitação-sedação de Richmond (RASS).....	85
9 REFERÊNCIAS.....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ANOVA</b>	Análise de variância
<b>AUC</b>	Área abaixo da curva
<b>AVE</b>	Acidente vascular encefálico
<b>bpm</b>	Batimentos por minuto
<b>CaO<sub>2</sub></b>	Conteúdo arterial de oxigênio
<b>CAP</b>	Cateter de artéria pulmonar
<b>CEC</b>	Circulação extracorpórea
<b>cm</b>	Centímetros
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono
<b>CvO<sub>2</sub></b>	Conteúdo venoso de oxigênio
<b>Curva ROC</b>	Curva de características operacionais ( <i>receiver operating characteristic</i> )
<b>DC</b>	Débito cardíaco
<b>dL</b>	Decilitro
<b>DO<sub>2</sub></b>	Oferta de oxigênio
<b>EPP</b>	Elevação passiva das pernas
<b>EuroSCORE</b>	<i>European system for cardiac operative risk</i>
<b>FC</b>	Frequência cardíaca
<b>FEVE</b>	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fração inspirada de oxigênio
<b>g</b>	Gramas
<b>IC</b>	Índice cardíaco

<b>IC 95%</b>	Intervalo de confiança de 95%
<b>IAM</b>	Infarto agudo do miocárdio
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>iVS</b>	Índice de volume sistólico
<b>kg</b>	Quilograma
<b>mg</b>	Miligrama
<b>PAD</b>	Pressão arterial diastólica
<b>PAM</b>	Pressão arterial média
<b>PAS</b>	Pressão arterial sistólica
<b>PEEP</b>	Pressão positiva expiratória final
<b>PO</b>	Pós-operatório
<b>POAP</b>	Pressão oclusão da artéria pulmonar
<b>PP</b>	Pressão de pulso
<b>PVC</b>	Pressão venosa central
<b><math>P(v-a)CO_2 / C(a-v)O_2</math></b>	Razão entre a diferença veno-arterial de dióxido de carbono pela diferença do conteúdo arterio-venoso de oxigênio
<b><math>P(v-a)CO_2</math></b>	Diferença veno-arterial de dióxido de carbono
<b>RM</b>	Revascularização do miocárdio
<b>RVS</b>	Resistência vascular sistêmica
<b>SaO<sub>2</sub></b>	Saturação arterial de oxigênio
<b>SvcO<sub>2</sub></b>	Saturação venosa central de oxigênio
<b>UTI</b>	Unidade de terapia intensiva
<b>VC</b>	Volume corrente

<b>VD</b>	Ventrículo direito
<b>VDFVD</b>	Volume diastólico final do ventrículo direito
<b>VE</b>	Ventrículo esquerdo
<b>VO<sub>2</sub></b>	Consumo de oxigênio
<b>VPN</b>	Valor preditivo negativo
<b>VPP</b>	Valor preditivo positivo
<b>VS</b>	Volume sistólico
<b>VVS</b>	Variação do volume sistólico
<b>ΔPP</b>	Variação da pressão de pulso
<b>μg</b>	Micrograma

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Curva de <i>Frank-Starling</i> : relação entre pré-carga e volume sistólico.....	12
<b>Figura 2</b>	Monitor EV 1000 e sensor <i>FloTrac</i> <sup>®</sup> .....	18
<b>Figura 3</b>	Variações da pressão de pulso e do volume sistólico interação entre o ciclo cardíaco e respiratório <sup>28</sup> ..	25
<b>Figura 4</b>	Desenho do estudo.....	41
<b>Figura 5</b>	Curva ROC dos parâmetros estáticos, PVC e PAM, em prever o aumento do DC > 15%.....	54
<b>Figura 6</b>	Curva ROC dos parâmetros dinâmicos, VVS e EPP, em prever o aumento do DC > 15%.....	54

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Dispositivos de monitorização hemodinâmica baseado na análise do contorno de pulso.....	15
<b>Quadro 2</b>	Cálculos da variação da pressão sistólica, variação da pressão de pulso e variação do volume sistólico.....	26
<b>Quadro 3</b>	Principais estudos que avaliaram a manobra de elevação passiva das pernas no pós-operatório de cirurgia cardíaca.....	31
<b>Quadro 4</b>	Cálculos das variáveis de oxigenação tecidual.....	41

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos	46
<b>Tabela 2</b>	Características intraoperatórias e na admissão da unidade de terapia intensiva dos pacientes incluídos.....	48
<b>Tabela 3</b>	Parâmetros hemodinâmicos antes e após a manobra de elevação passiva das pernas entre respondedores e não respondedores.....	49
<b>Tabela 4</b>	Variação do DC > 15% com a manobra de EPP entre respondedores e não respondedores.....	51
<b>Tabela 5</b>	Parâmetros hemodinâmicos antes e após a administração do volume entre respondedores e não respondedores.....	52
<b>Tabela 6</b>	Habilidade dos parâmetros estáticos e dinâmicos em predizer o aumento do DC > 15% .....	53
<b>Tabela 7</b>	Análise dos exames laboratoriais e marcadores de oxigenação tecidual entre respondedores e não respondedores, antes e após a administração do volume.....	56
<b>Tabela 8</b>	Parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação tecidual de acordo com o aumento do VO <sub>2</sub> após a administração de volume	58
<b>Tabela 9</b>	Habilidade dos marcadores de perfusão tecidual em predizer o aumento do VO <sub>2</sub> nos respondedores.....	60

## RESUMO

Cunha LCC. Estudo clínico prospectivo sobre os preditores de fluido responsividade em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**INTRODUÇÃO:** O objetivo deste estudo foi identificar variáveis hemodinâmicas preditoras de fluido responsividade no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

**MÉTODOS:** Estudo clínico prospectivo realizado em pacientes adultos no pós-operatório imediato de cirurgia de revascularização do miocárdio. Foram incluídos pacientes com indicação de reposição volêmica baseada na presença de pelo menos um dos seguintes critérios: pressão arterial sistêmica sistólica (PAS) < 90 mmHg, ou diminuição > 50 mmHg em pacientes previamente hipertensos, ou hipotensão com necessidade de noradrenalina; frequência cardíaca (FC) > 100 bpm; índice cardíaco (IC) < 2,5 L/min/m<sup>2</sup>, diferença venoarterial de CO<sub>2</sub> ≥ 6 mmHg dentro das duas primeiras horas de admissão na unidade de terapia intensiva. Foram realizadas quatro medidas hemodinâmicas consecutivas: (T0) na posição basal sob decúbito dorsal 45°; (T1) após 60 segundos de elevação passiva das pernas (EPP); (T2) no retorno à posição basal; (T3) após a infusão do volume (400 mL de ringer lactato com 100 mL de albumina 20%) em 10 minutos. Todos os pacientes estavam monitorizados com o monitor de débito cardíaco minimamente invasivo pela análise do contorno de pulso (*FloTrac*<sup>®</sup>, *Edwards Lifescience*, Irvine, CA) e em ventilação mecânica com volume corrente de aproximadamente 6 ml/kg. Antes do início do protocolo, os pacientes foram sedados com 100 µg de fentanil intravenoso, e se apresentassem respiração espontânea, recebiam 10 mg de cisatracúrio intravenoso. Os pacientes foram classificados como respondedores se houvesse aumento de 15% no débito cardíaco após a administração do fluido, e como não respondedores, se não houvesse aumento do débito cardíaco (DC). **RESULTADOS:** Foram incluídos 70 pacientes. Destes, 46 (66%) foram considerados respondedores e 24 (34%) pacientes como não respondedores.



Os grupos foram homogêneos em relação às características demográficas, clínicas e intraoperatórias. Os pacientes respondedores apresentaram aumento significativo do DC e dos parâmetros correlatos, índice cardíaco, volume sistólico, e redução significativa da resistência vascular sistêmica com a administração do volume. Não houve associação entre o aumento do DC e as variáveis estáticas analisadas frequência cardíaca ( $p=0,228$ ), pressão venosa central ( $p=0,124$ ) e pressão arterial média ( $p=0,072$ ). Quanto à análise das variáveis dinâmicas, a manobra de EPP e a VVS tiveram baixa acurácia em prever a resposta ao volume com  $AUC_{ROC}$  0,53 e  $AUC_{ROC}$  0,60, respectivamente. **CONCLUSÃO:** Os parâmetros estáticos e dinâmicos analisados não foram preditores confiáveis do aumento do débito cardíaco com a expansão volêmica em pacientes no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca.

Descritores: Débito cardíaco; Cirurgia cardíaca; Cuidados críticos; Volume sistólico; Monitorização hemodinâmica; Fluido responsividade.

## ABSTRACT

Cunha LCC. *Prospective study of predictors of fluid responsiveness after cardiac surgery*. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019".

**INTRODUCTION:** The aim of the study was to assess haemodynamic parameters predictors of fluid responsiveness after cardiac surgery. **METHODS:** We performed a prospective study with adult patients who underwent coronary artery bypass grafting in the immediate postoperative period. Patients were included according the decision to perform a fluid challenge based on the presence of at least one of following criteria: systolic arterial pressure (SAP) < 90 mmHg, or decrease > 50 mmHg in previous hypertension patients, or hypotension requiring norepinephrine; heart rate (HR) > 100bpm, cardiac index < 2.5 L/min/m<sup>2</sup>, gapCO<sub>2</sub> ≥ 6mmHg within two hours of ICU admission. Four consecutive data sets were recorded: (T0) at baseline in the 45 semi-recumbent position; (T1) after 60 seconds of passive leg raising PRL; (T2) at return to baseline position; (T3) and after fluid loading (400 mL of ringer lactate and 100 mL of albumin 20%) over 10 min. All patients were monitored with noninvasive cardiac output monitor based on contour pulse analysis (FloTrac<sup>®</sup>, Edwards Lifescience, Irvine, CA) and were on mechanical ventilation with tidal volume on average 6 mL/kg. Before the protocol started patient were sedated with 100 µg fentanyl and patients with spontaneous breathing received 10 mg cisatracurium. The positive response to fluid administration was defined as an increase in cardiac output (CO) of at least 15% after fluid challenge. **RESULTS:** A total of 70 patients were included. Forty-six (66%) were classified as responders and twenty-four (34%) as non-responders. No difference was observed between both groups regarding clinics characteristics and intraoperative data. Responders had an increase of cardiac output as well as the other surrogate parameters, cardiac index, stroke volume and decrease of systemic vascular resistance (SVR) after fluid challenge. No association was observed between the increase of CO and static parameters analyzed, heart rate (HR) (p=0.228), central venous pressure (CVP) (p=0.124) e median arterial pressure (MAP)

( $p=0.072$ ). The dynamic parameters, PRL and stroke volume variation, poorly predicted of fluid responsiveness with  $AUC_{ROC}$  0.53 e  $AUC_{ROC}$  0.60, respectively. **CONCLUSION:** The static and dynamic parameters analyzed were not reliably predict of the response of cardiac output to volume expansion in patients in the immediate postoperative period of cardiac surgery.

**Descriptors:** Cardiac output; Cardiac surgery; Critical care; Stroke volume; Haemodynamic monitoring; Fluid responsiveness.

# **1 INTRODUÇÃO**

A reposição volêmica é um dos pilares do tratamento do paciente crítico e tem como objetivo adequar a oferta de oxigênio aos tecidos. No pós-operatório (PO) de cirurgia cardíaca a adequação da volemia deve ser realizada dentro das primeiras horas<sup>1</sup>, pois, neste período, a instabilidade hemodinâmica e o desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio pode ser desencadeado por diversos fatores, como hipovolemia, vasodilatação sistêmica (induzida por anestésicos ou inflamação secundária à circulação extracorpórea) e disfunção miocárdica<sup>2</sup>.

A avaliação do *status* volêmico é fundamental, pois a ressuscitação volêmica realizada empiricamente pode comprometer o prognóstico do paciente, visto que a infusão de pequenos volumes pode resultar em hipoperfusão tecidual e disfunções orgânicas, enquanto o excesso de fluidos pode também prejudicar a oferta de oxigênio<sup>3</sup>.

Além disso, considerando a lesão endotelial que resulta em aumento da permeabilidade capilar no pós-operatório de cirurgia cardíaca, a hipervolemia pode resultar em complicações respiratórias e cardiovasculares.

O conceito de fluido responsividade tem sido utilizado como a capacidade do ventrículo em aumentar o volume sistólico (VS) em resposta a administração de fluidos<sup>4</sup>. Os pacientes que apresentam aumento do VS (10 a 15%) após infusão de volume são chamados de respondedores e aqueles que não apresentam alteração são classificados como não respondedores<sup>3</sup>.

Estudos clínicos têm demonstrado que apenas 50% dos pacientes graves com instabilidade hemodinâmica apresentam aumento do volume sistólico após a expansão volêmica<sup>5,6</sup>, o que torna a decisão para a administração de fluidos desafiadora neste período, uma vez que o balanço hídrico positivo pode estar associado ao aumento da morbidade e mortalidade<sup>7,8</sup>.

Vários parâmetros hemodinâmicos foram introduzidos na prática clínica para avaliar a responsividade à reposição volêmica. Inicialmente, utilizamos parâmetros estáticos. Dentre eles, destacamos a medida da pressão venosa central e da pressão de oclusão da artéria pulmonar, que apesar de amplamente utilizados para determinar a terapia volêmica em pacientes na unidade de terapia intensiva<sup>9</sup>, atualmente demonstraram não ter acurácia para avaliar responsividade volêmica<sup>5,10-12</sup>. Muitos estudos demonstram que pressões de enchimento cardíaco tem pequeno valor em predizer o volume de enchimento ventricular, o desempenho cardíaco e os efeitos hemodinâmicos da expansão intravascular<sup>5,13</sup>.

Uma vez que parâmetros hemodinâmicos estáticos não têm boa acurácia para avaliar a volemia, desde a década passada, tem sido proposta a realização de testes dinâmicos para a avaliação da resposta à administração de volume. Estes testes utilizam a monitorização da mudança no VS após manobras que aumentam ou diminuem o retorno venoso e alteram a curva de *Frank-Starling* através de variações de pressão durante o ciclo cardíaco e respiratório na ventilação mecânica, como por exemplo, a variação do volume sistólico (VVS) e a variação da pressão de pulso ( $\Delta PP$ ), e têm sido úteis para discriminar os respondedores dos não respondedores à terapia volêmica<sup>14,15</sup>. Entretanto, apresentam importantes limitações, especialmente na presença de arritmias, no tórax aberto, na ventilação mecânica a volume corrente baixo e na respiração espontânea<sup>16-18</sup>.

Devido a estas limitações, a manobra de elevação passiva das pernas (EPP) tem sido considerada como uma alternativa<sup>3,19</sup>. Duas metanálises recentes demonstraram alta acurácia do teste em predizer o aumento do índice

cardíaco (IC) na terapia intensiva <sup>20,21</sup>. Entretanto, os resultados dos poucos estudos realizados no pós-operatório de cirurgia cardíaca demonstraram acurácia do teste inferior<sup>22-24</sup> e, portanto ainda faltam evidências nesta população.

Dentre os diversos estudos para avaliar os preditores da resposta volêmica, poucos verificaram se o aumento do débito cardíaco (DC) promove o aumento da oferta de oxigênio e conseqüentemente reverte a hipóxia tecidual. A monitorização da saturação venosa central de oxigênio (SvcO<sub>2</sub>) e do lactato arterial permitem a avaliação do balanço total do oxigênio do tecido e ajuda a determinar quanto o DC e a oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>) é elevado o suficiente para suprir às necessidades do paciente, e, portanto é importante encontrar medidas confiáveis para predizer se o aumento do DO<sub>2</sub> reduzirá o débito de oxigênio refletido pelo aumento do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) <sup>25,26</sup>.

Por essa razão, a avaliação da responsividade deve ser sempre individualizada, considerando a presença de instabilidade hemodinâmica e/ou sinais de choque circulatório e risco limitado de sobrecarga volêmica <sup>27</sup>.

Os estudos sobre fluido responsividade no PO de cirurgia cardíaca são conflitantes, pois utilizam protocolos heterogêneos com diferentes parâmetros ventilatórios, métodos distintos para a monitorização do débito cardíaco, além de diferentes tipos de fluidos e definições para classificação dos respondedores.

Por isso, ainda é um desafio estabelecer quais parâmetros hemodinâmicos são preditores de fluido responsividade no PO de cirurgia cardíaca.

**2 OBJETIVOS**



## 2.1 Objetivo primário

Identificar variáveis hemodinâmicas preditoras de fluido responsividade no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca.

## 2.2 Objetivos secundários

1. Avaliar a acurácia de parâmetros estáticos como frequência cardíaca (FC), pressão venosa central (PVC) e pressão arterial média (PAM), como preditores de fluido responsividade.
2. Avaliar a acurácia da manobra de elevação passiva das pernas (EPP) como preditora de fluido responsividade.
3. Avaliar a acurácia da variação do volume sistólico (VVS) como preditora de fluido responsividade.
4. Avaliar se a saturação venosa central de oxigênio (SvcO<sub>2</sub>), a relação entre a diferença veno-arterial de dióxido de carbono pelo diferença do conteúdo arterio-venosa de oxigênio ( $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ ) e o lactato predizem o aumento do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) nos respondedores.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

A reposição volêmica no pós-operatório imediato da cirurgia cardíaca é a intervenção primordial visando adequar o conteúdo arterial de oxigênio, prevenindo hipóxia tecidual. Os principais contribuintes para a necessidade de volume neste período são: a perda sanguínea, o aumento da permeabilidade vascular com o reaquecimento, a perda de líquido para o terceiro espaço devido à resposta inflamatória induzida pela circulação extracorpórea e a lesão isquemia-reperfusão transitória que provoca a redução da complacência ventricular<sup>28,29</sup>.

Estudos anteriores demonstraram a importância de mensurar o débito cardíaco durante o perioperatório de cirurgia cardíaca, buscando adequar a volemia de maneira mais eficiente <sup>30</sup>.

Contudo, apesar das atuais evidências dos benefícios da adequação da volemia baseada em metas e do baixo valor preditivo com parâmetros estáticos de fluido responsividade<sup>5,10</sup>, o estudo *FENICE* avaliou a administração de fluido em 311 unidades de terapia intensiva de 46 países e demonstrou que os parâmetros estáticos de pré-carga são utilizados em um terço das vezes como critério para a avaliação da fluido responsividade<sup>9</sup>, e mesmo em pacientes com monitorização do débito cardíaco, a infusão de fluidos é realizada pela análise de parâmetros estáticos, baseada nos valores da pressão arterial média (PAM) e da pressão venosa central (PVC)<sup>31</sup> e, portanto, na prática clínica a decisão para reposição volêmica é arbitrária e não baseada em evidências.

Embora a administração de fluidos seja um procedimento simples, determinar qual o tipo, a quantidade e a volemia ideal para cada paciente é algo bastante complexo <sup>32</sup>, portanto entender os aspectos fisiológicos do débito

cardíaco, os monitores disponíveis para mensurá-lo e as ferramentas para prever a resposta ao volume é fundamental para racionalizar e facilitar a terapia com fluidos.

### 3.1 Aspectos fisiológicos da fluido responsividade

O débito cardíaco é o maior contribuinte para a oferta de oxigênio ( $DO_2$ ) aos tecidos, sendo o resultado do produto do volume sistólico (VS) pela frequência cardíaca ( $DC = VS \times FC$ ). As variáveis que interferem no volume sistólico são a pré-carga, pós-carga e contratilidade cardíaca<sup>33</sup>.

Amplamente conhecida devido aos experimentos de Otto Frank e Ernest Starling<sup>33</sup>, a pré-carga é componente fundamental do débito cardíaco, sendo determinada pelo retorno venoso e a sua relação com o volume sistólico.

Em virtude destes experimentos realizados no século XIX, o conceito de circulação aprimorou-se e tornou possível o melhor entendimento da função cardíaca. Otto Frank demonstrou que a contração ventricular aumentava quando as fibras ventriculares estavam estiradas antes da contração. Ernest Starling adicionou o conhecimento de que o aumento das pressões de enchimento ventricular, através do aumento do retorno venoso, provoca aumento do volume sistólico<sup>34</sup>. Desta forma, a lei de *Frank-Starling* explica a relação entre pré-carga, função cardíaca e volume sistólico.

A pré-carga está diretamente relacionada com a distensão máxima das miofibrilas de actina-miosina: quanto maior a distensão da fibra cardíaca no final da diástole, maior será a força de contração do coração e maior será o volume sistólico, ou seja, a quantidade de sangue ejetada pelo coração. Além

disso, quando os dois ventrículos, tanto o direito quanto o esquerdo, estão funcionando na parte ascendente da curva, o aumento da pré-carga irá produzir um aumento similar, mas não necessariamente proporcional, no volume sistólico, e, portanto, a relação entre a pré-carga e o volume sistólico (VS) não é linear, e sim curvilínea<sup>34</sup>.

O objetivo da administração de volume é, primordialmente, aumentar o volume sistólico. Caso isso não ocorra, o volume infundido pode ser deletério. Um paciente é considerado fluido responsivo se, após prova volêmica, o VS aumentar entre 10-15% em resposta à administração de 500 mL de volume<sup>35,36</sup>.

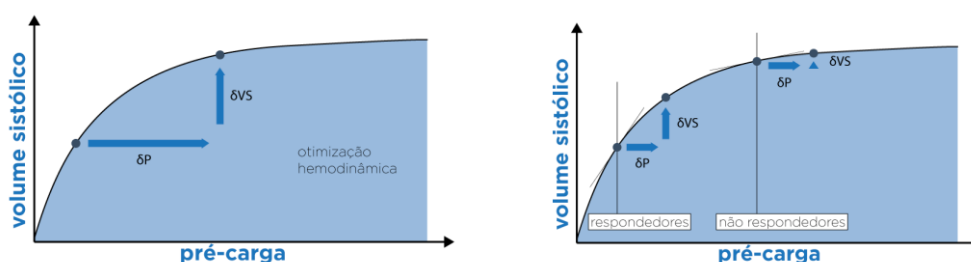
A maioria dos estudos considera as mudanças no VS para classificar a resposta ao volume, porém, outros indicadores também são utilizados para avaliar o aumento do volume sistólico como o índice de volume sistólico (iVS), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), fluxo sanguíneo aórtico, variação da pressão de pulso e pressão sistólica<sup>37</sup>.

A administração do volume aumentará o VS se duas condições forem atingidas: 1) se a expansão volêmica aumentar o volume sanguíneo estressado, causando aumento da pressão de preenchimento capilar maior que o aumento da pressão venosa central com conseqüente aumento do gradiente para o retorno venoso; e 2) se ambos os ventrículos estiverem funcionando na parte ascendente da curva de *Frank-Starling*<sup>35</sup>.

A reposição volêmica promove o aumento do volume sanguíneo estressado, aumentando o retorno venoso. Como o sistema venoso tem uma complacência maior do que o sistema arterial, em condições fisiológicas é esperado que o paciente seja fluido responsivo. Assim, ser respondedor necessariamente não é sinônimo de ser hipovolêmico. Analisando

comparativamente a curva de *Frank-Starling* e a água extravascular pulmonar, observa-se que os pacientes que se tornam menos responsivos têm aumento considerável da água extravascular pulmonar devido ao aumento da pressão de enchimento cardíaco e a pressão hidrostática <sup>37</sup>.

Por isso, considerando a correlação da curva de *Frank-Starling* (Fig. 1), é provável que a resposta à prova volêmica seja positiva quando a pré-carga for baixa, e esta é uma das razões porque os marcadores de pré-carga são os primeiros analisados para prever a responsividade aos fluidos<sup>38</sup>.



**Figura 1.** Curva de *Frank-Starling*: relação entre pré-carga e volume sistólico.  $\delta P$ : variação da pré-carga;  $\delta VS$ : variação do volume sistólico <sup>39</sup>.

Na maioria das vezes a administração de fluidos é realizada em pacientes hipotensos, porém, o aumento pressórico após o fluido não é sustentado por muito tempo. Mesmo nos pacientes respondedores, os parâmetros hemodinâmicos não se mantêm por mais de uma hora<sup>40</sup>. Após este período, o índice cardíaco retorna aos valores basais e não resulta em aumento do débito urinário <sup>41</sup>.

Além disso, o débito cardíaco não é influenciado somente pela pré-carga, mas também pela pós-carga. A pós-carga é afetada pela resistência

vascular sistêmica (RVS) que é a resistência que os ventrículos devem superar para ejetar o sangue arterial para a circulação <sup>42</sup>.

A administração de volume reduz a pós-carga, ou seja, a resistência vascular sistêmica, devido à hemodiluição causada pela redução da viscosidade sanguínea e do hematócrito <sup>43</sup>. Portanto, a pré-carga e a pós-carga devem ser consideradas na avaliação da fluido responsividade.

### **3.2 Monitorização do débito cardíaco minimamente invasivo**

A monitorização do débito cardíaco e do volume sistólico são fundamentais para a decisão e avaliação da resposta a administração de fluidos.

Em 1870, Adolph Fick descreveu o primeiro método para análise do débito cardíaco. Apesar das limitações, a mensuração do débito cardíaco com o cateter de artéria pulmonar, pela termodiluição, ainda é o padrão ouro para monitorização do débito cardíaco e também para o método comparativo para as novas tecnologias<sup>44</sup>.

#### **3.2.1 Análise pelo contorno de pulso**

O conceito da análise do contorno de pulso é baseado na relação entre pressão arterial, volume sistólico, complacência arterial e resistência vascular sistêmica. O VS e o DC podem ser calculados pelo formato da curva de pressão arterial quando a complacência arterial e a RVS são conhecidas.

Apesar dos quatro sistemas de análise do contorno de pulso, comercialmente disponíveis, utilizarem algoritmos diferentes para conversão pressão-volume eles são baseados no mesmo princípio <sup>44</sup>.

Esses sistemas são divididos em três categorias:

1. Análise do contorno de pulso com indicador de diluição de débito cardíaco para calibrar o contorno de pulso (*LiDCO System*<sup>®</sup>; *LiDCO*, Cambridge, Reino Unido; *PiCCO System*<sup>®</sup>, *Pulsion*, Monique, Alemanha; *VolumeView*<sup>®</sup>, *Edwards Lifesciences*, Irvine, CA)
2. Análise do contorno de pulso com os dados demográficos e características físicas para estimação da impedância arterial (*FloTrac System*<sup>®</sup>; *Edwards Lifesciences*, Irvine, CA)
3. Análise do contorno de pulso sem necessidade de dados do paciente ou calibração (*MostCare System*<sup>®</sup>; *Vytech Health*, Padua, Itália) <sup>44</sup>.

As principais características de cada dispositivo de monitorização hemodinâmica baseado na análise do contorno de pulso estão apresentadas no quadro1.



**Quadro 1** - Dispositivos de monitorização hemodinâmica baseado na análise de contorno de pulso <sup>44</sup>

Dispositivo	<i>FloTrac</i>	<i>PiCCO</i>	<i>LiDCO</i>	<i>VolumeView</i>	<i>PRAM</i>
Análise da curva arterial	DP de 2000 pontos da curva arterial	Porção sistólica da área abaixo da curva arterial	Raiz quadrada aplicada no sinal da pressão arterial	Porção sistólica da área abaixo da curva arterial	Área abaixo da curva
Inserção	Cateter arterial periférico e central	Cateter arterial central e cateter venoso central	Cateter arterial central ou periférico	Cateter arterial central e cateter venoso central	Cateter arterial central ou periférico
Calibração	Não Calibrado	Termodiluição transpulmonar	Indicador de diluição do lítio	Termodiluição transpulmonar	Não calibrado
Recalibração	Automática	Manual	Manual	Manual	Automática
Indicador	Nenhum	Salina	Lítio	Salina	Nenhum
Parâmetros adicionais	VVS, PAM, RVS, VPP	VVS, EVLW, GEDV, ITBV, VPP, SvO <sub>2</sub>	VVS, VPP, GEDV, EVLW, RVS	VVS, GEDV, EVLW, RVS	VVS, VPP, PAM
Vantagens	Minimamente invasivo  Operador independente  Fácil uso	Ampla variedade de parâmetros hemodinâmicos  Mais confiável durante instabilidade hemodinâmica	Mais confiável durante instabilidade hemodinâmica	Ampla variedade de parâmetros hemodinâmicos  Mais confiável durante instabilidade hemodinâmica	Fácil uso
Desvantagens	Depende da qualidade do sinal arterial  Menor acurácia na instabilidade hemodinâmica  Não rastreia adequadamente mudanças rápidas no VS	Mais invasivo  Necessidade de acesso arterial e venoso central  Evitar usar em pacientes com doença vascular periférica	Requer lítio	Mais invasivo	Menor acurácia em mudanças rápidas no tônus vascular  Poucos estudos de validação

Abreviaturas: VVS: variação do volume sistólico; PAM: pressão arterial média; RVS: resistência vascular sistêmica; EVLW: água extravascular pulmonar; VPP: variação da pressão de pulso; GEDV: volume diastólico final global; ITBV. Volume sanguíneo intratorácico

### 3.2.2 Sistemas de análise do contorno de pulso calibrados

#### 3.2.2.1 Sistema calibrado pelo lítio

O sistema *LiDCO*<sup>®</sup> combina a análise do contorno de pulso com o indicador de diluição de lítio pela monitorização contínua do VS e VVS <sup>44</sup>, baseado no princípio de conservação de massa e energia <sup>45</sup>. O sistema é calibrado pela injeção de cloreto de lítio em veia periférica e captada pelo sensor arterial que constrói uma curva de diluição de lítio semelhante à termodiluição<sup>46</sup>.

A vantagem do *LiDCO*<sup>®</sup>, quando comparada com o *PiCCO*<sup>®</sup>, é que o dispositivo é menos invasivo, mas possui algumas limitações em pacientes com insuficiência aórtica, arritmias graves, vasoconstrição periférica grave e pacientes que recebem terapia com lítio<sup>47,48</sup>.

Foi demonstrada boa correlação da mensuração do débito cardíaco pelo *LiDCO*<sup>®</sup> com o cateter de artéria pulmonar em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>49,50</sup>. Além disso, a terapia guiada por metas considerando os valores do IC e VSI mensurados por meio do monitor *LiDCO*<sup>®</sup> reduziu a incidência de complicações, infecção e síndrome do baixo débito cardíaco, quando comparada a terapia convencional em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca <sup>30</sup>.

### 3.2.2.2 Sistemas calibrados pela termodiluição transpulmonar (TDTP)

Existem dois dispositivos de análise do contorno de pulso que são calibrados pela TDTP: o sistema *PiCCO*<sup>®</sup> (*Pulsion Medical Systems*, Feldkirchen, Alemanha) e o *VolumeView*<sup>®</sup> (*Edwards Lifesciences*, Irvine, CA) <sup>51</sup>.

A TDTP consiste na administração de salina fria pelo cateter venoso central (subclávia ou jugular) com estimativa do DC pela análise da curva da termodiluição registrada pelo termistor localizado na artéria femoral <sup>52</sup>, baseado no princípio de *Stewart-Hamilton* <sup>48</sup>.

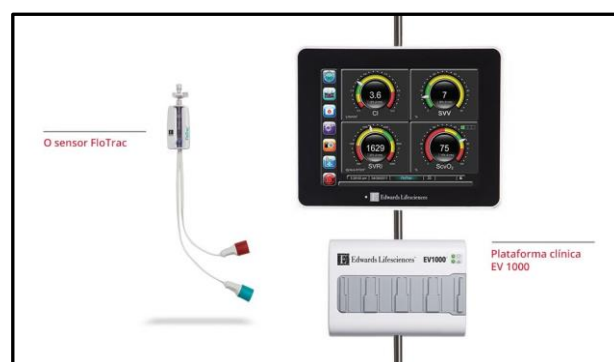
O algoritmo para estimativa do DC é baseado no modelo de três elementos de *Windkessel* que inclui impedância da aorta, complacência arterial e resistência vascular sistêmica. Os dois dispositivos existentes analisam a geometria da curva de pressão registrada pela artéria femoral e, também, estimam o formato da curva de pressão em nível aórtico que difere do formato da curva de pressão periférico devido ao fenômeno de ampliação da onda de pulso, que depende a resistência e complacência arterial<sup>53</sup>.

A análise do contorno de pulso do *PiCCO*<sup>®</sup> utilizando a TDTP requer calibração externa, a qual é recomendada a cada 8 horas ou quando ocorrem mudanças significativas do RVS <sup>54</sup>. Além disso, é muito importante cautela na realização da termodiluição (volume do *bolus*, ausência de vazamento no circuito, regularidade na velocidade de infusão, temperatura do *bolus*), uma vez que um erro na curva da termodiluição pode afetar a estimativa do débito cardíaco e também a análise de todas as variáveis que são inferidas pela curva<sup>52</sup>.

Além da TDTP, o *PiCCO*<sup>®</sup> e o *VolumeView*<sup>®</sup> estimam o débito cardíaco pela análise do contorno de pulso, o que permite a monitorização em tempo real do débito cardíaco<sup>52</sup>. Os dois dispositivos calibram a análise pelo contorno de pulso toda vez que a TDTP é realizada. Comparado aos sistemas não calibrados, os dispositivos calibrados têm melhor acurácia, especialmente quando mudanças no tônus arterial são extensas com o uso de vasopressores<sup>52,55</sup>.

### 3.2.3 Sistemas de análise do contorno de pulso não calibrados

O sistema *FloTrac*<sup>®</sup> é um dispositivo de análise do débito cardíaco pelo contorno de pulso que foi introduzido na prática clínica em 2005<sup>56</sup>. O sistema consiste em um sensor do *FloTrac*<sup>®</sup> e no monitor EV1000 (fig.02). O sistema é operador independente, não necessita de calibração e requer apenas uma linha arterial periférica<sup>44</sup>.



FONTE: Disponível em [www.edwards.com](http://www.edwards.com)

**Figura 2.** Monitor EV 1000 e sensor *FloTrac*<sup>®</sup>.

O princípio básico do sistema é a relação linear entre a pressão de pulso e o VS, o qual é estimado usando a seguinte equação<sup>44</sup>:

$$VS = DP_{ap} \times \text{constante}$$

A curva da pressão arterial é coletada a cada 20 segundo a 100 Hz, que resulta em 2000 dados pontuais.  $DP_{ap}$  é a desvio padrão desses dados pontuais e reflete a pressão de pulso<sup>51</sup>.

O fator X representa a conversão que depende da complacência arterial, pressão arterial média e características da curva. A complacência vascular dos pacientes é avaliada usando as medidas antropométricas (ex: sexo, idade, peso e altura)<sup>51</sup>.

As características da curva são determinadas pelo grau de assimetria e de curvatura que representa mudanças na curva arterial o que deve refletir as alterações do tônus vascular. O fator X é recalculado a cada minuto e permite o cálculo do VS sem calibração externa<sup>51</sup>.

Devido a facilidade de instalação do sistema *FloTrac*<sup>®</sup>, o seu uso foi difundido particularmente no pós-operatório de cirurgia cardíaca; inúmeros estudos compararam o método de termodiluição com a análise do contorno de pulso. Broch *et al.* 2012 demonstram, em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, que a terceira geração do *FloTrac*<sup>®</sup> apresenta correlação moderada com a termodiluição antes da cirurgia cardíaca ( $r^2 = 0,72$ ,  $P < 0,0001$ ) e após ( $r^2 = 0,62$ ,  $P < 0,0001$ ), com uma porcentagem de erro de 31% e 25% respectivamente, demonstrando assim a confiabilidade da medida do débito cardíaco pela análise do contorno de pulso<sup>57</sup>.

Contudo, outro estudo realizado no pós-operatório de cirurgia cardíaca demonstrou que a 3ª geração do *FloTrac*® apresentou porcentagem de erro de 66,5% quando comparado ao método de termodiluição e, portanto, não teve habilidade em detectar as alterações do DC <sup>58</sup>.

A metanálise de 24 estudos, sendo 72% dos estudos realizados em cirurgia cardíaca, comparando a análise do contorno de pulso com a termodiluição para verificar o débito cardíaco, reportou uma porcentagem de erro de 41%<sup>59</sup>.

Devido aos resultados conflitantes publicados, de que o *FloTrac*® tem baixa acurácia para analisar mudanças rápidas no VS após a prova volêmica e o uso de vasopressor<sup>60</sup>, foram realizadas atualizações no algoritmo do *FloTrac*® para minimizar as leituras errôneas; atualmente, o software encontra-se na sua quarta versão.

Button *et al.* (2007) analisaram a habilidade da 4ª geração do *FloTrac*®, comparado com o método de termodiluição, em detectar as alterações no IC no perioperatório de cirurgia cardíaca e concluíram que o *FloTrac*® apresenta porcentagem de erro menor quando comparado os estudos que utilizaram a terceira geração<sup>61</sup>.

Outro método de análise do contorno de pulso não calibrado é o *MostCare*®, um sistema baseado no método analítico de gravação da pressão (PRAM) e único dispositivo de análise do contorno de pulso que não requer calibração externa e dados adicionais<sup>62</sup>.

No pós-operatório de cirurgia cardíaca, estudos comparado a mensuração do DC pelo PRAM e pela termodiluição transpulmonar demonstraram boa acurácia do método tanto em pacientes estáveis quanto em instáveis<sup>63,64</sup>, porém Paarmann *et al* reportaram resultados contrários<sup>65</sup>.

### **3.3 Parâmetros hemodinâmicos estáticos relacionados a fluido responsividade**

#### **3.3.1 Pressão venosa central**

Apesar das poucas evidências científicas, a pressão venosa central (PVC), e ainda é o parâmetro mais utilizado na prática clínica para guiar a reposição volêmica<sup>9,66,67</sup>.

Em um coração normal, a PVC é considerada uma boa estimativa de pressão do átrio direito. Desta forma, a PVC poderia ser utilizada para estimar a força diastólica que distende o ventrículo direito<sup>68</sup> sendo considerada um bom indicador do volume final diastólico do ventrículo direito (VFDVD) que por sua vez é considerado um bom indicador da pré-carga do VD <sup>3,68</sup>. Parte-se do pressuposto de que a PVC reflete o volume intravascular, sendo que pacientes com o volume intravascular depletado apresentam PVC reduzida e com a PVC elevada estão hipervolêmicos<sup>3</sup>.

Porém, esses conceitos não são exatos, pois existem inúmeros componentes da PVC que não tem relação com a pré-carga do coração <sup>68</sup>. Devido ao formato curvilíneo da curva de pressão-volume do ventrículo, a correlação entre a pressão de enchimento ventricular e o volume ventricular (pré-carga) é muito fraca. E esta relação é prejudicada em pacientes graves devido à disfunção ventricular e complacência ventricular alterada. Particularmente em situações como pós-operatório de cirurgia cardíaca, a PVC pode ser menos confiável do que naqueles pacientes que realizaram cirurgias não cardíacas<sup>10</sup>.

Além disso, os aspectos técnicos para a mensuração da PVC também podem interferir na acurácia da medida, sendo fundamental a zeragem do sistema e nivelamento no eixo flebostático<sup>10</sup>.

Dentre as razões que podem justificar o motivo pelo qual as medidas estáticas não são boas preditoras de fluido responsividade, está o fato de que a pressão de enchimento cardíaco representa apenas pressão intramural, porém a pré-carga é determinada tanto pela pressão intramural quanto a extramural. Além disso, a contratilidade também um fator de deve ser considerado e está alterado em pacientes com disfunção ventricular<sup>38,43</sup>.

Diversos estudos realizados em cirurgia cardíaca, demonstram a inabilidade da PVC com preditor da resposta ao fluido<sup>22,69</sup>, reportando AUC ROC entre 0,58<sup>15</sup>, 0,58<sup>70</sup>, 0,34 intraoperatório antes da cirurgia<sup>71</sup>. Marik e colaboradores, na metanálise publicada em 2008 avaliando a capacidade da PVC em guiar a fluidoterapia, demonstraram que a PVC é tão imprecisa quanto o acaso para prever a fluido responsividade<sup>66</sup>.

Após 5 anos, os mesmos autores atualizaram a metanálise, avaliando 43 estudos. Treze destes estudos foram realizados no intraoperatório e cinco no pós-operatório de cirurgia cardíaca, e os resultados reforçaram os encontrados anteriormente e demonstraram a baixa correlação entre a PVC e o aumento do volume sistólico ( $r=0,18$  IC95% 0,1-0,25). Portanto, não recomendam utilizar a PVC como medida para tomada de decisões clínicas<sup>10</sup>.



### 3.3.2 Pressão de oclusão da artéria pulmonar

O cateter de artéria pulmonar (CAP) foi considerado por muito tempo a monitorização hemodinâmica ideal, pois permite a mensuração simultânea das pressões das artérias pulmonares e enchimento cardíaco, débito cardíaco e  $SvcO_2$ . Embora as complicações relacionadas ao uso do CAP não sejam frequentes, o seu uso ainda é um procedimento invasivo e não existem evidências de melhora dos desfechos através da monitorização pelo cateter ou pela terapia guiada<sup>72</sup>.

Em relação à capacidade do CAP em detectar com precisão as alterações no débito cardíaco, estudo experimental demonstrou que o CAP somente detecta alterações no DC se estas forem superiores a 30% <sup>73</sup>. Além disso, inúmeros fatores podem afetar a acurácia da medida por termodiluição. Erros na leitura do termistor devido ao aquecimento pelo sangue podem levar a superestimativa do DC, variações na ventilação mecânica e na respiração espontânea, posicionamento incorreto do CAP e erros na calibração podem levar a baixa precisão da medida do DC pelo CAP<sup>74-76</sup>.

Osman *et al.* 2007 em um estudo com pacientes sépticos avaliando a capacidade da POAP (pressão de oclusão da artéria pulmonar) em prever a fluido responsividade demonstraram baixa correlação entre o aumento do IC e uma área sob a curva de 0,63 (IC 95% 0,55- 0,70)<sup>77</sup>. Assim com em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, outros estudos reportaram baixa acurácia (AUC 0,63, 0,18 – 0,81) da POAP em prever a fluido responsividade<sup>78</sup> e no intraoperatório, antes do início da cirurgia AUC 0,29 intraoperatório <sup>71</sup>.

### **3.4 Parâmetros hemodinâmicos dinâmicos relacionados a fluido responsividade**

#### **3.4.1 Variação do volume sistólico (VVS) e variação da pressão de pulso ( $\Delta PP$ )**

Uma vez demonstrado que os parâmetros estáticos para avaliação da volemia têm acurácia limitada, métodos dinâmicos que consideram as variações induzidas pela ventilação mecânica no ciclo cardíaco são cada vez mais utilizados no manejo da volemia em pacientes sob cuidados intensivos.

Estas medidas avaliam as mudanças na pré-carga decorrentes das variações pressóricas<sup>4</sup>.

A pressão positiva da ventilação mecânica provoca uma diminuição cíclica do volume sistólico do ventrículo direito por dois mecanismos:

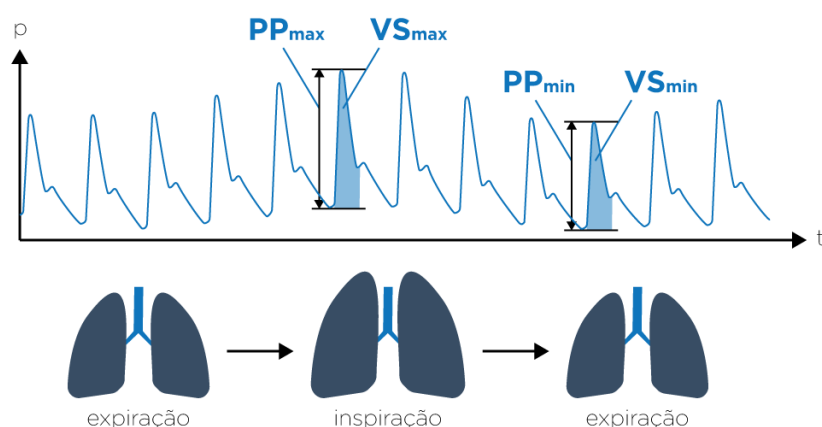
- Diminuição da pré-carga (diminuição do retorno venoso)
- Aumento da pós-carga (aumento da pressão transpulmonar e consequente aumento da resistência vascular pulmonar)<sup>4</sup>

As variações da pressão intratorácica afetam o retorno venoso e concomitantemente o enchimento diastólico, assim como o desempenho da diástole cardíaca. Na respiração espontânea, durante a inspiração, a expansão do pulmão provoca um aumento da pressão subatmosférica intrapleural resultando no aumento do retorno venoso e volume sistólico. Durante a expiração, o aumento da pressão intratorácica diminui este efeito.

Em oposição, o paciente ventilado mecanicamente durante a inspiração ocorre aumento da pressão intratorácica e pleural e,

consequentemente diminuição no retorno venoso. A pré-carga e a pós-carga têm um atraso de três batimentos cardíacos consecutivos, e é neste período de passagem transitória pelo leito vascular pulmonar que o VS diminui (fig. 3) <sup>39</sup>.

As medidas que refletem a interação entre o ciclo cardíaco e a pressão positiva da ventilação mecânica seja pela análise da curva arterial, variação da pressão sistólica (VPS), variação da pressão de pulso (VPP ou  $\Delta PP$ ), ou pela análise do contorno de pulso, variação do volume sistólico (VVS), ou pela variação da amplitude de pulso pela oximetria da pletismografia, tem sido reportados como bons preditores de fluido responsividade <sup>79</sup>.



**Figura 3.** Variações da pressão de pulso e do volume sistólico interação entre o ciclo cardíaco e respiratório<sup>28</sup>. PP: pressão de pulso; VS: volume sistólico.

A variação da pressão sistólica é calculada pela diferença entre os valores de pressão sistólica mínimo e máximo durante um ciclo respiratório e o valor de referência que é o valor da pressão sistólica no final da pausa expiratória<sup>4</sup>.

A variação da pressão de pulso é calculada pela diferença entre o maior valor e o menor valor da pressão de pulso durante a ventilação mecânica dividida pelas suas médias<sup>80</sup>.

A variação do volume sistólico (VVS) é mensurada por um monitor não invasivo de débito cardíaco ou pelo *doppler* esofágico. É calculada pela diferença entre o volume sistólico máximo e mínimo dividido pela sua média num intervalo de 30 segundo<sup>81,82</sup>.

Os cálculos para a variação da pressão sistólica, variação da pressão de pulso e variação do volume sistólico estão sintetizados no quadro 2.

**Quadro 2** - Cálculos de variação da pressão sistólica, variação da pressão de pulso e variação do volume sistólico<sup>83</sup>

Variável	Equação	Limiar
VPS	$PAS_{max} - PAS_{min}$	10 mmHg
VPS	$[(PAS_{max} - PAS_{min}) / (PAS_{max} + PAS_{min})/2] \times 100$	> 10%
VPP	$[(PP_{max} - PP_{min}) / (PP_{max} + PP_{min})/2] \times 100$	> 12,5%
VVS	$[(VS_{max} - VS_{min}) / (VS_{max} + VS_{min})/2] \times 100$	> 12%

Abreviatura: VPS: variação da pressão sistólica; VPP: variação da pressão de pulso; VVS: variação do volume sistólico; PAS: pressão arterial sistólica; PP: pressão de pulso.

A metanálise publicada em 2009 por Marik *et al.* com 29 estudos, sendo 12 realizados no pós-operatório de cirurgia cardíaca, demonstrou que os parâmetros dinâmicos (VPS, VPP e VVS) medidos durante a ventilação mecânica em volume controlado podem prever a resposta a fluidos com alta acurácia e que o valor de corte entre 11% e 13% tem alta sensibilidade e especificidade<sup>6</sup>.

Estudos realizados em cirurgia cardíaca com pacientes em ventilação mecânica, o VPP tem sido reportado como bom preditor de fluido responsividade. O VPP entre 11 e 12 % identificou com respondedores com alta sensibilidade (97% a 100%) e especificidade (93 a 95%) <sup>15,78</sup>.

A VVS também tem sido reportada com boa preditora de fluido responsividade em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, com AUC ROC superiores a 0,75 <sup>70,84-87</sup>.

Backer *et al.* 2005 demonstraram que em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca a variação da pressão de pulso em pacientes ventilados com volumes correntes superiores a 8 mL/kg é preditora de fluido responsividade (AUC 0,95) porém em volumes correntes menores do que 8 mL/kg o desempenho da medida é inferior (AUC 0,51), portanto não é superior aos índices clássicos de pré-carga <sup>17</sup>, dados concordantes foram reportados em outro estudo realizado com 29 pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, os pacientes ventilados com volumes correntes superiores a 7 mL/kg, o VVS foi considerado um bom preditor da resposta à fluido, mas o mesmo não foi encontrado em volumes correntes mais baixos (AUC 0,51)<sup>18</sup>.

Heijmans *et al.* 2010, em estudo realizado com 92 pacientes no pós-operatório de revascularização do miocárdio ventilados em estratégia protetora (VC 6mL/Kg e PEEP 8 cm H<sub>2</sub>O), reportaram uma acurácia do VVS com uma AUC 0,65 <sup>88</sup>.

No intraoperatório, antes do início da cirurgia, Cannesson *et al.* reportaram a boa acurácia do VVS com AUC 0,87 <sup>71</sup>. Porém, em situações com tórax aberto, na revisão sistemática publicada por Piccioni *et al.* 2017, a capacidade da VVS e VPP em predizer a resposta ao fluido é inferior <sup>16</sup>.

Apesar da boa acurácia reportada dos parâmetros dinâmicos que consideram a interação entre a ventilação mecânica e circulação, existem alguns fatores limitantes, como pacientes em respiração espontânea, volume corrente abaixo de 8 mL/kg e a frequência respiratória muito elevada, arritmias e tórax aberto, pois para o cálculo dos valores é necessário que as alterações das pressões durante o ciclo cardíaco-respiratório ocorram de forma regular<sup>89,90</sup>, além disso, volumes correntes menores induzem mudanças menores no volume sistólico e, portanto são insuficientes para identificar os respondedores a pré-carga<sup>91</sup>.

Apenas 2% dos pacientes em ambiente de terapia intensiva se enquadram nos requisitos para a avaliação da variação da pressão de pulso/volume sistólico e, portanto para análise da responsividade à fluidos<sup>67</sup>.

#### **3.4.2 Manobra de elevação passiva das pernas**

Devido às limitações dos métodos dinâmicos que analisam as variações cíclicas induzidas pela ventilação mecânica nas pressões de pulso, outros testes dinâmicos têm sido estudados. A manobra de elevação passiva das pernas (EPP) tem demonstrado elevada acurácia em prever a fluido responsividade em pacientes graves<sup>20,21,36,92</sup>.

A manobra de EPP deve ser considerada como um substituto da prova volêmica e é um teste seguro, pois permite a verificação do *status* volêmico sem infusão de fluidos, prevenindo os efeitos deletérios da sobrecarga volêmica<sup>93</sup>.

A manobra de EPP resulta no aumento da pressão arterial média simulando o efeito da expansão volêmica<sup>19</sup>. Se o paciente apresentar aumento do volume sistólico ou dos parâmetros correlatos (ex. índice cardíaco, fluxo sanguíneo aórtico), provavelmente responderá a expansão volêmica<sup>83</sup>. Estudos já demonstram que a manobra de EPP promove aumento da pressão venosa central e da pressão de oclusão da artéria pulmonar demonstrando que o volume sanguíneo transferido é suficiente para aumentar a pré-carga tanto do ventrículo direito quanto esquerdo <sup>36</sup>.

A elevação passiva das pernas recruta uma porção de volume sanguíneo não estressado das pernas e do compartimento esplênico e a devolve à circulação central, causando aumento transitório no retorno venoso sistêmico e aumentando a pré-carga<sup>36</sup>.

A maneira recomendada para a realização da manobra de elevação passiva das pernas é iniciar a medida com o paciente em 45°. Estudos realizados comparando a manobra de EPP em 30° e 45° já demonstram que o volume sanguíneo não estressado recrutado com paciente em 45° é aproximadamente 200 mL maior do que a 30° <sup>92,94</sup> .

Monnet *et al.* 2015 publicaram as recomendações para a realização da manobra de elevação das pernas seguindo cinco passos<sup>93</sup>:

1. posição inicial do paciente em decúbito dorsal à 45°;
2. utilizar monitor de débito cardíaco contínuo;
3. monitor de débito cardíaco que analisa as mudanças em tempo real;
4. a mensuração do DC deve ser realizada após a manobra de elevação das pernas para verificar o retorno as medidas basais;

5. a manobra de elevação das pernas deve ser realizada ajustando a cama e não elevando a perna do paciente a 45°; deve-se realizar a aspiração das secreções brônquicas antes do início do teste, pois dor, tosse, desconforto e despertar provocam estimulação adrenérgica que podem prejudicar a análise do débito cardíaco.

Um dos estudos precursores da avaliação da capacidade da manobra de EPP em prever a fluido responsividade foi publicado em 2006 por Monnet *et al.*<sup>19</sup>, sendo que os resultados demonstraram alta acurácia do teste em pacientes em choque séptico.

Apesar da boa acurácia da manobra de EPP ter sido confirmada em estudos outros realizados com pacientes sépticos<sup>19,60,94</sup> e pacientes em respiração espontânea na unidade de terapia intensiva e na sala de emergência<sup>95,96</sup>, são poucos os estudos realizados em cirurgia cardíaca.

Os resultados dos estudos realizados no pós-operatório de cirurgia cardíaca demonstraram acurácia do teste inferior ao que foram realizados em outros cenários<sup>22-24</sup>. Foram publicadas recentemente duas metanálises sobre o tema que reportaram o alto poder preditivo com a área abaixo da curva ROC de 0,95<sup>20,21</sup>, porém a maioria dos estudos selecionados para as metanálises foi realizada em pacientes sépticos, sendo apenas dois estudos realizados no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

A acurácia reportada por estes dois estudos foi AUC<sub>ROC</sub> 0,84 e 1,00, sendo que o critério de fluido responsividade considerava aumento no DC > 9% e DC > 7% respectivamente, e com a análise do débito cardíaco pela bioreatância<sup>97,98</sup>. No estudo de Kang *et al.* foi administrado fluido somente nos



pacientes que tiveram o teste EPP positivo, o que impossibilitou confirmar se o teste realmente é negativo nos não respondedores <sup>98</sup>.

Os estudos que utilizaram a análise do débito cardíaco pelo contorno de pulso calibrado também reportaram acurácia inferior da manobra de EPP, variando a AUC<sub>ROC</sub> de 0,67-0,72 <sup>22,23,24</sup>.

Sobczyk *et al.* em 2016, em estudo com 35 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, com análise do débito cardíaco pelo ecocardiograma transtóraco, demonstraram que a acurácia do teste em prever o aumento de 15% do VS, AUC<sub>ROC</sub> 0,80, com sensibilidade de 79,2% e especificidade 81,8% <sup>99</sup>.

No quadro 3, está o resumo dos principais estudos realizados em cirurgia cardíaca.

**Quadro 3** - Principais estudos que avaliaram a manobra de elevação passiva das pernas no pós-operatório de cirurgia cardíaca

Autor e ano	Número de pacientes	Tipo de fluido mL e min	Dispositivo	Definição FR	R/NR	Sensibilidade e Especificidade	AUC ROC
Hofer CK 2018	34 RM sem CEC	500 mL gelatina em 20 min	PiCCO	VS >15%	19(55,9%) 15(44,1%)	S 84% E 79%	0,72
Sobczyk 2016	35 RM com CEC	250 mL de salina em 10 min	Ultrassom Diâmetro da veia cava inferior	DC ≥15 %	24 (68%) 11 (32%)	S 79% E 81%	0,80
Fischer 2016	78 cirurgias com CEC: RM, válvula, combinado	500 mL HES 6% em 10 min	PiCCO	IC ≥15 %	55 (71%) 23 (29%)	S 76% E 57%	0,67
Fellahi 2012	20 RM com CEC	500 mL HES 6% em 15 min	PiCCO	IC ≥15 %	14 (56%) 11 (24%)	S 50% E 91%	0,72
Benomar 2010	75 cirurgias com CEC: RM, válvula, combinado, transplante cardíaco	500 mL	NICOM	DC ≥10%	64(85,3%) 11(14,7%)	S 68% E 95%	0,84
Kang 2010	54 válvula	250 mL	NICOM	DC > 7%	27 (50%) 27 (50%)	S 100% E 100%	1,00

Abreviaturas: FR: fluido responsividade; R: respondedores; NR: não respondedores; RM: revascularização do miocárdio; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; VS: volume sistólico; S: sensibilidade; E: especificidade

### 3.5 Marcadores de oxigenação tecidual

Um dos fundamentos para administração de volume é promover o aumento da pré-carga e otimização do DC e, conseqüentemente, o aumento  $DO_2$  e redução da hipóxia tecidual<sup>100</sup>. Logo, identificar os pacientes que aumentarão o  $VO_2$  pode distinguir aqueles que mais se beneficiarão com o aumento da  $DO_2$ .

Em cirurgia cardíaca, alterações da  $SvcO_2$ , lactato e excesso de bases pouco exprimem a real inadequação entre a oferta e consumo de oxigênio, visto que inúmeros fatores podem alterar estes parâmetros, tais como a resposta inflamatória, injúria isquemia-reperfusão, circulação extracorpórea, pinçamento aórtico e cardioplegia<sup>101</sup>.

O estudo de Rivers e colaboradores indica alvo de  $SvcO_2 > 70\%$  durante a ressuscitação volêmica de pacientes com sepse<sup>102</sup>. Entretanto, Velissaris *et al.* observaram que em pacientes sépticos a volemia não estava relacionada a  $SvcO_2$ <sup>103</sup>.

Segundo o estudo realizado por Perz *et al.* 2011, aproximadamente 13% dos pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca apresentaram  $SvcO_2$  baixa ( $\leq 60,8\%$ ) e 1/3 apresentaram  $SvcO_2$  elevadas ( $\geq 77,4\%$ ); e ambas as situações são sinais de disóxia tissular e estão associadas a maior mortalidade<sup>104</sup>. Embora a  $SvcO_2$  seja um indicativo da  $DO_2$ , esta pode estar prejudicada devido a alteração da taxa de extração de oxigênio<sup>105</sup> e, portanto, objetivar um alvo de  $SvcO_2$  isolado no manejo da reposição volêmica não é mais indicado.

Desta forma, outros marcadores de hipoperfusão tecidual têm sido analisados para verificar se o aumento da oferta de oxigênio pode resultar em diminuição da hipóxia tecidual.

O lactato é o marcador de metabolismo anaeróbio mais utilizado, os níveis de lactato tendem a reduzir com o aumento da oferta de O<sub>2</sub> induzida pela administração do volume, mas sua desvantagem é que essas mudanças ocorrem lentamente<sup>106</sup>.

Portanto, recentemente alguns autores sugeriram a diferença veno-arterial do dióxido de carbono (P(v-a)CO<sub>2</sub>) central e/ou mista como ferramenta complementar para identificar pacientes com hipoperfusão, valores  $\geq 6$  mmHg sugerem que o fluxo sanguíneo não está adequado<sup>107</sup>. A redução do gradiente veno-arterial de CO<sub>2</sub> com a administração do volume indicará que o débito cardíaco aumentou o suficiente para trazer mais dióxido de carbono para os pulmões, embora não seja um marcador de metabolismo anaeróbico<sup>106</sup>.

Além disso, pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC tipicamente apresentam mudanças na macro e microcirculação o que pode alterar no perioperatório o mecanismo do dióxido de carbono<sup>108</sup>.

Desta forma, a correlação do gradiente veno-arterial de CO<sub>2</sub> pelo consumo aproximado de oxigênio, ou seja, a relação entre a diferença veno-arterial de dióxido de carbono pela diferença arterio-venosa de oxigênio (P(v-a)CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub>) é superior a P(v-a)CO<sub>2</sub> em detectar o metabolismo anaeróbico<sup>109</sup>.

O estudo recente realizado em pacientes sépticos por Monnet *et al.*, demonstrou que a relação entre a diferença veno-arterial de dióxido de carbono pela diferença arterio-venosa de oxigênio é superior a SvcO<sub>2</sub> para identificar o

aumento da  $VO_2$  em pacientes respondedores, sendo que a relação  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 \geq 1,8$  mmHg/mL apresenta sensibilidade de 86% e especificidade de 91% <sup>100</sup>.

No PO de cirurgia cardíaca, Du *et al.* demonstraram que a relação  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 \geq 1,6$  mmHg/mL pode prever a resposta ao aumento do  $DO_2$  com sensibilidade de 68,8% e especificidade de 87,5% e o uso da relação  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  pode ser útil para auxiliar na ressuscitação volêmica <sup>110</sup>. Porém, Abou-Arab *et al.* 2018, não confirmaram esses resultados, em estudo realizado com 110 pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, a relação  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  não teve habilidade em distinguir os  $VO_2$  respondedores<sup>111</sup>.

Uma das vantagens do uso da  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  comparado ao lactato é a rápida resposta nos parâmetros, em virtude do decréscimo da relação logo após o término da infusão do volume <sup>112</sup>.

## **4 MÉTODOS**

#### **4.1 Desenho do estudo**

O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em sessão de 19 de setembro de 2014, sob o no. 797.369 (Anexos A e B).

No período de fevereiro de 2015 a novembro de 2016, pacientes internados no Instituto do Coração para cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio (RM) foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade para o protocolo na noite anterior à cirurgia e, após a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido, os pacientes foram incluídos no protocolo.

#### **4.2 Pacientes**

Foram incluídos prospectivamente pacientes adultos no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca de RM admitidos na unidade de terapia intensiva cirúrgica (UTI) do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

#### 4.2.1 Critérios de inclusão

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam apresentar os critérios abaixo:

- a) Pós-operatório imediato de revascularização do miocárdio;
- b) indicação de reposição volêmica baseada na presença de um dos critérios abaixo:
  - 1. pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg, ou uma diminuição maior que 50 mmHg em pacientes previamente hipertensos, ou necessidade de noradrenalina para manter PAM igual ou maior que 65 mmHg;
  - 2. frequência cardíaca  $> 100$  bpm;
  - 3. índice cardíaco  $< 2,5$  L/min/m<sup>2</sup>;
  - 4.  $P(v-a)CO_2 \geq 6$  mmHg
- c) termo de consentimento livre e esclarecido assinado

#### 4.2.2 Critérios de exclusão

Os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem pelo menos um dos critérios listados a seguir:

- a) idade menor que 18 anos

- b) fração de ejeção  $\leq 40\%$
- c) pacientes sob ventilação espontânea
- d) sangramento ativo ou choque hemorrágico
- e) instabilidade hemodinâmica com uso de noradrenalina em dose  $> 0,5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- f) presença de arritmias cardíacas
- g) anemia crônica detectada pelo menos 30 dias antes da cirurgia (hemoglobina pré-operatória inferior a 9 g/dL)
- h) insuficiência renal
- i) doença vascular periférica envolvendo artérias femorais
- j) gravidez
- k) solicitação do médico intensivista para exclusão do paciente
- l) participação em outro protocolo

#### **4.3 Avaliação dos dados clínicos e demográficos e coleta de dados e procedimentos na unidade de terapia intensiva**

Na admissão do paciente na UTI, foram obtidos dados clínicos e demográficos, índice pré-operatório de gravidade (*EuroSCORE*), informações sobre a cirurgia, número de enxertos, tempo de circulação extracorpórea (CEC) e tempo de anóxia e os dados do intraoperatório: balanço hídrico, balanço sanguíneo, volume total dos fluidos.



Os pacientes foram incluídos se houvesse indicação para administração de volume baseado na presença de um dos seguintes critérios: PAS < 90 mmHg, ou uma diminuição maior que 50 mmHg em pacientes previamente hipertensos, ou necessidade de noradrenalina para manter PAM igual ou maior que 65 mmHg; FC > 100 bpm; IC < 2,5 L/min/m<sup>2</sup>; P(v-a)CO<sub>2</sub> ≥ 6 mmHg, dentro das duas primeiras horas da admissão na UTI.

Antes do início do protocolo, foi realizada a avaliação do nível de sedação pela escala *Richmond* de Agitação-Sedação (RASS) (Anexo C), sendo que pacientes com RASS > -4 receberam 100 µg de fentanil endovenoso, e aqueles que apresentaram respiração espontânea, verificadas pela análise visual da curva de pressão ou fluxo no ventilador receberam 10 mg de cisatracúrio endovenoso antes do início do protocolo. Foi solicitado à equipe assistencial manter constante as doses de vasopressores e inotrópicos durante o período de avaliação, sempre que possível.

Todos os pacientes estavam entubados e ventilados na modalidade volume controlado, com volume corrente de 6 mL/kg aproximadamente, fração inspiratória de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) 0,6 e pressão positiva expiratória final (PEEP) aproximadamente de 8 cmH<sub>2</sub>O.

Foi conectado à linha invasiva arterial, o sistema para a mensuração contínua do débito cardíaco minimamente invasivo pela análise do contorno de pulso, o sensor *FloTrac*<sup>®</sup> (*Edwards Lifesciences*, Irvine, CA) e instalado o monitor EV 1000<sup>®</sup>. Os sensores de pressão conectados a linha venosa central

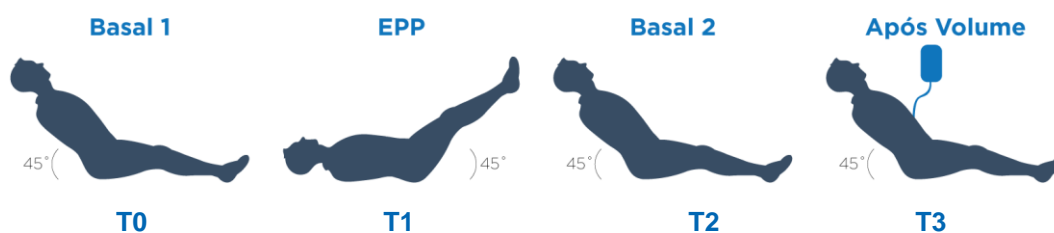
e arterial foram fixados no braço do paciente e zerados alinhado ao eixo flebostático.

Inicialmente, com o paciente na posição basal, sob decúbito dorsal 45° (T0), foi realizada a primeira medida dos parâmetros hemodinâmicos: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC), frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), volume sistólico e índice de volume sistólico (VS/iVS), variação do volume sistólico (VVS), além da coleta de gasometria venosa e arterial para analisar a saturação venosa central de oxigênio (SvcO<sub>2</sub>), saturação arterial de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) e dosagem de lactato.

Iniciando a etapa seguinte (T1), foi realizada a manobra de elevação das pernas por 1 minuto, seguida de nova avaliação de parâmetros hemodinâmicos. A manobra de elevação das pernas foi realizada com a transferência do paciente da posição inicial, decúbito dorsal 45°, para a posição em que as pernas foram elevadas à 45°.

Na sequência, nova avaliação basal foi realizada (T2). Em seguida, foi realizada uma infusão de 400 mL de ringer lactato com 100 mL de albumina 20%, por 10 minutos.

Após o término da infusão do volume (T3) foram realizadas novas medidas hemodinâmicas e dosagem de lactato e gasometria venosa e arterial. O desenho do estudo está representado na figura 4.



**Figura 4.** Desenho do estudo. (T0) Basal 1: Decúbito dorsal 45 °; (T1) EPP: Elevação das pernas à 45° durante 1 minuto; (T2) Basal 2: Retorno ao decúbito dorsal à 45; (T3) Após volume: após o término da infusão de volume em 10 min.

As variáveis de oxigenação tecidual foram calculadas pela análise das amostras da gasometria arterial e venosa coletadas no período basal 1 (T0) e após o volume (T3). Os cálculos realizados estão descritos no quadro 4.

**Quadro 4** - Cálculos das variáveis de oxigenação tecidual.

Variável	Equação
$CaO_2$	$1,34 \times SaO_2 \times Hb + 0,0031 \times PaO_2$
$CvO_2$	$1,34 \times SvO_2 \times Hb + 0,0031 \times PvO_2$
$DO_2$	$DC \times CaO_2 \times 10$
$VO_2$	$10 \times DC \times C(a-v)O_2$
$P(v-a)CO_2$	$PvCO_2 - PaCO_2$
$P(v-a)CO_2 / C(a-v)O_2$	$PvCO_2 - PaCO_2 / CaO_2 - CvO_2$

Abreviaturas:  $CaO_2$ : conteúdo arterial de oxigênio;  $CvO_2$ : conteúdo venoso de oxigênio;  $DO_2$ : oferta de oxigênio;  $VO_2$ : consumo de oxigênio;  $P(v-a)CO_2$ : diferença veno-arterial de dióxido de carbono.

#### 4.4 Análise Estatística

Os pacientes foram classificados de acordo com aumento do DC após a expansão volêmica. Respondedores apresentaram aumento do DC acima de 15% e os pacientes que não apresentaram o aumento do DC, foram considerados não respondedores.

Os resultados foram expressos em média (desvio-padrão) para variáveis de distribuição normal ou em mediana (intervalo interquartilico) para variáveis que não apresentavam distribuição normal.

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

Para a análise das medidas repetidas, de acordo com a distribuição, foi realizada a análise de variância (ANOVA) ou *Mann-Whitney*, para comparar as variações nos parâmetros hemodinâmicos durante a manobra de EPP e após o volume entre os respondedores e não respondedores.

Para avaliar a variação do DC durante a manobra de elevação da perna, assim como o VVS e as outras medidas estáticas como preditores de fluido responsividade, foi determinada a curva ROC e calculada a área abaixo da curva  $ROC_{AUC}$  e o intervalo de confiança de 95%. O índice de Youden também foi utilizado para determinar o melhor ponto de corte do aumento do DC.

Os valores de  $p$  menores do que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes e todos os testes foram bicaudais. Utilizou-se o programa estatístico "*Statistical Package for the Social Sciences*" (SPSS) versão 18.0 (SPSS, Inc, Chigago, IL).

## **5 RESULTADOS**

## 5.1 Pacientes

Foram avaliados 75 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, durante o período de inclusão do estudo. Cinco foram excluídos devido à instabilidade hemodinâmica na admissão da UTI, com uso de noradrenalina  $> 0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (critério de exclusão). Sendo assim, foram analisados os dados de 70 pacientes.

Destes, 46 (66%) pacientes apresentaram aumento do DC  $\geq 15\%$  após a expansão volêmica e foram classificados como respondedores e 24 (34%) pacientes foram classificados como não respondedores.

Os grupos foram homogêneos em relação às características clínicas e demográficas (tabela 1). Nos respondedores, a idade média foi  $63 \pm 8$  vs.  $65 \pm 9$  anos ( $p=0,317$ ) nos não respondedores, com predomínio do sexo masculino (78,3% vs. 83,3%,  $p = 0,758$ ) em ambos os grupos (tabela 1).

Dentre as comorbidades, as mais frequentes foram hipertensão arterial (89,1% vs 87,5%,  $p=1,000$ ), dislipidemia (73,9% vs 87,5%,  $p=0,189$ ) e diabetes mellitus (37% vs. 41,7%,  $p=0,347$ ) (tabela 1).

Os grupos foram semelhantes quanto à fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a mediana foi de 60 (50-63) nos respondedores e 57 (51-65) nos não respondedores ( $p=0,967$ ). Os dois grupos apresentavam baixo risco cirúrgico de acordo com a classificação do *EuroSCORE*, o valor da mediana em ambos os grupos foi 2 ( $p= 0,502$ ) (tabela 1).

**Tabela 1** - Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos

Variável	Respondedor	Não respondedor	Valor-p	
	(n=46)	(n=24)		
Idade (anos)	63 ± 8	65 ± 9	0,317	a
Sexo(Masculino)	36 (78,3%)	20 (83,3%)	0,758	b
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 4	28 ± 4	0,759	a
<i>EuroSCORE</i> aditivo	2(2-3)	2 (2-3)	0,502	c
FEVE (%)	60 (50 - 63)	57 (51 - 65)	0,967	d
IAM prévio	21 (45,7%)	11 (45,8%)	0,988	e
Hipertensão Arterial	41 (89,1%)	21 (87,5%)	1,000	b
Diabete Mellitus	17 (37,0%)	10 (41,7%)	0,701	e
Dislipidemia	34 (73,9%)	21 (87,5%)	0,189	e
Fibrilação Atrial	1 (2,2%)	0 (0%)	1,000	e
AVE prévio	0 (0%)	3 (12,5%)	0,037	b
Hipotireoidismo	3(6,5%)	3 (8,3%)	1,000	b
Doença Hepática	1 (2,2%)	0 (0%)	1,000	b
Tabagista atual	7 (15,2%)	2 (8,3%)	0,708	b
Tabagismo prévio	14 (30,4%)	10 (41,7%)	0,347	

<sup>a</sup>Teste *t-Student*; <sup>b</sup>teste exato de *Fisher*; <sup>c</sup> teste razão de verossimilhança; <sup>d</sup> teste *Mann-Whitney*; <sup>e</sup> teste qui quadrado

Abreviaturas: IMC: índice de massa corpórea; *EuroSCORE*: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico.



Quanto às características intraoperatórias, não houve diferença entre os grupos quanto ao número de enxertos realizados ( $p=0,186$ ), tempo de circulação extracorpórea ( $p=0,379$ ) e tempo de anóxia ( $p=0,398$ ). As cirurgias foram realizadas com CEC em 84,8% dos pacientes respondedores e em 100% dos pacientes não respondedores ( $p=0,087$ ) (tabela 2).

No intraoperatório, não houve diferença entre os grupos quanto ao balanço hídrico ( $2645 \pm 954$  vs.  $2970 \pm 1173$  mL  $p=0,216$ ), a quantidade de cristalóide administrada [1500 (1500 - 2000) vs. 1500 (1500 - 2350) mL,  $p=0,842$ ] e necessidade de transfusão (13,0% vs. 12,5%  $p=1,000$ ).

Durante a realização das medidas hemodinâmicas, 93,5% dos respondedores e 87,5% dos não respondedores recebiam dobutamina ( $p=0,406$ ), 21,3% dos respondedores e 8,3% dos não respondedores recebiam noradrenalina ( $p=0,197$ ), 13% dos respondedores e 20,8% dos não respondedores recebiam nitroglicerina ( $p=0,493$ ) e 15,2% dos respondedores e 33,3% dos não respondedores recebiam nitroprussiato ( $p=0,080$ ) (tabela 2).

Os grupos foram homogêneos quanto aos parâmetros ventilatórios, não houve diferença quanto ao volume corrente ( $p=0,206$ ), PEEP ( $p=0,651$ ) e frequência respiratória ( $p=0,247$ ) (tabela 2).

**Tabela 2** - Características intraoperatórias e na admissão da unidade de terapia intensiva dos pacientes incluídos

Variável	Respondedor (n=46)	Não Respondedor (n=24)	Valor-p
<b>Intraoperatório</b>			
Número de enxertos			0,186 <sup>a</sup>
1	4 (8,7%)	0 (0%)	
2	9 (19,6%)	7 (29,2%)	
3	23 (50,0%)	11 (45,8%)	
4	10 (21,7%)	5 (20,8%)	
5	0 (0%)	1 (4,2%)	
CEC	39 (84,8%)	24 (100%)	0,087 <sup>b</sup>
Tempo de CEC (min)	100 ± 25	94 ± 28	0,379 <sup>c</sup>
Tempo de Anoxia (min)	74 (60 – 84)	65 (58 – 86)	0,398 <sup>d</sup>
Balanco Hídrico (mL)	2645 ± 954	2970 ± 1173	0,216 <sup>c</sup>
Bolus de fluido (mL)	1500 (1500-2000)	1500 (1500 - 2350)	0,842 <sup>d</sup>
Transfusão	6 (13,0%)	3 (12,5%)	1,000 <sup>b</sup>
<b>Admissão UTI</b>			
<i>Fármacos vasoativos</i>			
Dobutamina	43 (93,5%)	21 (87,5%)	0,406 <sup>b</sup>
Nitroglicerina	6 (13,0%)	5 (20,8%)	0,493 <sup>b</sup>
Nitroprussiato	7 (15,2%)	8 (33,3%)	0,080 <sup>e</sup>
Noradrenalina	10 (21,7%)	2 (8,3%)	0,197 <sup>b</sup>
<i>Parâmetros Ventilatórios</i>			
Volume Corrente (mL/Kg)	5,68 ± 1,03	5,39 ± 0,81	0,238 <sup>c</sup>
Frequência Respiratória (rpm)	15 (15 – 18)	15 (15 – 18)	0,247 <sup>d</sup>
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)			0,651 <sup>a</sup>
5	1 (2,2%)	1 (4,2%)	
8	35 (76,1%)	20 (83,3%)	
10	1 (2,2%)	3 (12,5%)	
12	1 (2,2%)	0 (0%)	

<sup>a</sup>Teste razão de verossimilhança; <sup>b</sup>Teste exato de *Fischer*; <sup>c</sup>Teste *t-student*; <sup>d</sup>teste *Mann-Whitney*; <sup>e</sup>Teste qui quadrado  
 Abreviaturas: CEC: circulação extracorpórea; UTI: unidade de terapia intensiva; PEEP: pressão positiva expiratória final

## 5.2 Variáveis hemodinâmicas

Os parâmetros hemodinâmicos durante o período basal 1 (T0) e após um minuto da manobra de elevação das pernas (T1) entre respondedores e não respondedores estão sintetizados na tabela 3.

Não houve diferença entre os grupos quantos os parâmetros hemodinâmicos basais (T0) e após 1 minuto da manobra EPP (T1).

A manobra de elevação passiva das pernas promoveu variações semelhantes em ambos os grupos nas variáveis estáticas analisadas: FC ( $p=0,2715$ ), PAS ( $p=0,603$ ), PAD ( $p=0,179$ ), PAM ( $p=0,642$ ), PVC ( $p=0,891$ ), e na variável dinâmica, a VVS ( $p=0,435$ ) (tabela 3).

**Tabela 3.** Parâmetros hemodinâmicos antes e após a manobra de elevação passiva das pernas entre respondedores e não respondedores

Variável	Respondedor (n=46)	Não respondedor (n=24)	Valor-p	
			*	**
FC (bpm)				0,215 <sup>a</sup>
T0 – basal 1	101±16	103±14	0,466	
T1 – EPP	98±16	102±11	0,466	
PAS (mmHg)				0,603 <sup>a</sup>
T0 – basal 1	130±29	131±34	0,308	
T1 – EPP	143±25	149±32	0,308	
PAD (mmHg)				0,179 <sup>a</sup>
T0 – basal 1	73 ± 12	72±16	0,601	
T1 – EPP	69 ± 10	72 ± 11	0,601	
PAM (mmHg)				0,642 <sup>a</sup>
T0 – basal 1	88 ± 14	89 ± 20	0,432	
T1 – EPP	90 ± 13	93 ± 15	0,432	
PVC (mmHg)				0,891 <sup>b</sup>
T0 – basal 1	8 (4 -13)	9 (7 - 13,75)	0,970	
T1 – EPP	8 (6 – 10)	9 (6 – 11)	0,561	

**Tabela 3.** Parâmetros hemodinâmicos antes e após a manobra de elevação passiva das pernas entre respondedores e não respondedores (Continuação)

Variável	Respondedor (n=46)	Não respondedor (n=24)	Valor-p	
			*	**
DC (L/min)				0,621 <sup>a</sup>
T0 – basal 1	5,05 ± 1,80	4,96 ± 1,75	0,981	
T1 – EPP	6,85 ± 1,92	6,96 ± 2,07	0,981	
IC (L/min/m <sup>2</sup> )				0,330 <sup>b</sup>
T0 – basal 1	2,5 (2,1 – 3,25)	2,85 (2 – 3,63)	0,896	
T1 – EPP	3,45 (3,2 – 4,33)	3,65 (3,03 – 4,28)	0,599	
VS (mL)				0,680 <sup>a</sup>
T0 – basal 1	51 ± 18	49 ± 21	0,725	
T1 – EPP	71 ± 23	70 ± 26	0,725	
iVS (mL)				0,301 <sup>b</sup>
T0 – basal 1	26 (22 - 33)	27 (20 – 37)	0,421	
T1 – EPP	35 (30 – 44)	36 (28 – 41)	0,443	
VVS (%)				0,435 <sup>a</sup>
T0 – basal 1	17 ± 6	17 ± 8	0,749	
T1 – EPP	13 ± 8	12 ± 5	0,749	
RVS (d/seg/cm <sup>-5</sup> )				0,841 <sup>b</sup>
T0 – basal 1	1250 (1011 – 1584)	1241 (951 – 1956)	0,492	
T1 – EPP	988 (800 – 1144)	1013 (800 – 1185)	0,926	

Abreviaturas: FC: Frequência Cardíaca; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAM: Pressão Arterial Média; PVC: Pressão Venosa Central; DC: Débito Cardíaco; VS: Volume Sistólico; VVS: Variação do Volume Sistólico; RVS: Resistência Vascular Sistêmica; \* comparação respondedor vs não respondedor; \*\*comparação interação grupo (respondedor/não respondedor) vs tempo (T0/T1); <sup>a</sup>ANOVA <sup>b</sup>Mann-Whitney

A descrição do valor preditivo da manobra de elevação das pernas está descrita na tabela 4. Dentre os 46 pacientes respondedores, 35 (76,1%) foram verdadeiro positivos e 11 (23,9%) falso negativos. Entre os pacientes não respondedores, a manobra EPP apresentou 12 (50%) de verdadeiro negativos e 12 (50%) falso positivos, apresentando sensibilidade 76%, especificidade 50%.

**Tabela 4** - Variação do DC > 15% com a manobra de EPP entre respondedores e não respondedores

<b>Variável</b>	<b>Respondedor (n=46)</b>	<b>Não respondedor (n=24)</b>
Δ DC > 15% EPP	35 (76,1%)	12 (50,0%)
Δ DC < 15% EPP	11 (23,9%)	12 (50,0%)

Abreviatura: DC: débito cardíaco; EPP: elevação passiva das pernas

No início da próxima etapa (T2), não houve diferença estatística entre os parâmetros hemodinâmicos basais (tabela 4).

Após volume (T3), os respondedores apresentaram aumento significativo do DC ( $p < 0,001$ ), assim como os outros parâmetros correlatos IC ( $p < 0,001$ ), VS ( $p < 0,001$ ), iVS ( $p < 0,001$ ), além de redução significativa na RVS ( $p < 0,001$ ) (tabela 4).

Quanto as variáveis estáticas analisadas, não houve associação entre FC ( $p=0,228$ ), PAM ( $p=0,072$ ) e PVC ( $p=0,124$ ) e o aumento do DC com a expansão volêmica.

Após a expansão volêmica, os respondedores reduziram significativamente a VVS de  $17 \pm 6\%$  para  $10 \pm 5\%$ ,  $p=0,034$  quando comparados aos não respondedores (tabela 5).

**Tabela 5** - Parâmetros hemodinâmicos antes e após a administração do volume entre respondedores e não respondedores

Variável	Respondedor (n=46)	Não respondedor (n=24)	Valor-p	
			*	**
FC (bpm)				0,228 <sup>a</sup>
T2 – basal 2	99 ± 15	105 ± 12	0,195	
T3 – após volume	98 ± 15	101 ± 13	0,195	
PAS (mmHg)				0,020 <sup>a</sup>
T2 – basal 2	129 ± 28	140 ± 26	0,120	
T3 – após volume	157 ± 30	156 ± 29	0,867	
PAD (mmHg)				0,575 <sup>a</sup>
T2 – basal 2	71 ± 12	76 ± 11	0,139	
T3 – após volume	76 ± 11	80 ± 14	0,139	
PAM (mmHg)				0,072 <sup>a</sup>
T2 – basal 2	86 ± 13	95 ± 14	0,069	
T3 – após volume	99 ± 14	103 ± 18	0,069	
PVC (mmHg)				0,124 <sup>b</sup>
T2 – basal 2	8 (6 -14)	10 (7,25 - 13,75)	0,608	
T3 – após volume	10 (8 – 16)	13 (11 – 16,75)	0,115	
DC (l/min)				<0,001 <sup>a</sup>
T2 – basal 2	4,90 ± 1,95	5,45 ± 1,39	0,220	
T3 – após volume	6,83 ± 2,39	5,82 ± 1,66	0,071	
IC (l/min/m <sup>2</sup> )				<0,001 <sup>b</sup>
T2 – basal 2	2,45 (2,10 – 3,23)	3,0 (2,1 – 3,6)	0,724	
T3 – após volume	3,55 (2,88 – 4,33)	3,35 (2,28 – 3,93)	0,692	
VS (mL)				<0,001 <sup>a</sup>
T2 – basal 2	51 ± 18	49 ± 21	0,427	
T3 – após volume	71 ± 23	70 ± 26	0,089	
iVS (mL)				<0,001 <sup>b</sup>
T2 – basal 2	23 (21 - 34)	31 (21 – 36)	0,271	
T3 – após volume	36 (28 – 44)	32 (22 – 40)	0,398	
VVS (%)				0,034 <sup>a</sup>
T2 – basal 2	17 ± 6	15 ± 6	0,141	
T3 – após volume	10 ± 5	10 ± 6	0,779	
RVS (d/seg/cm <sup>-5</sup> )				<0,001 <sup>b</sup>
T2 – basal 2	1340 (1013 – 1634)	1256 (1078 – 1635)	0,271	
T3 – após volume	1075 (832 – 1313)	1182 (992 – 1614)	0,398	

Abreviaturas: FC: Frequência Cardíaca; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAM: Pressão Arterial Média; PVC: Pressão Venosa Central; DC: Débito Cardíaco; VS: Volume Sistólico; VVS: Variação do Volume Sistólico; RVS: Resistência Vascular Sistêmica; \* comparação respondedor vs não respondedor; \*\* comparação interação grupo (respondedor/não respondedor) vs tempo (T2/T3); <sup>a</sup> ANOVA <sup>b</sup> Mann-Whitney

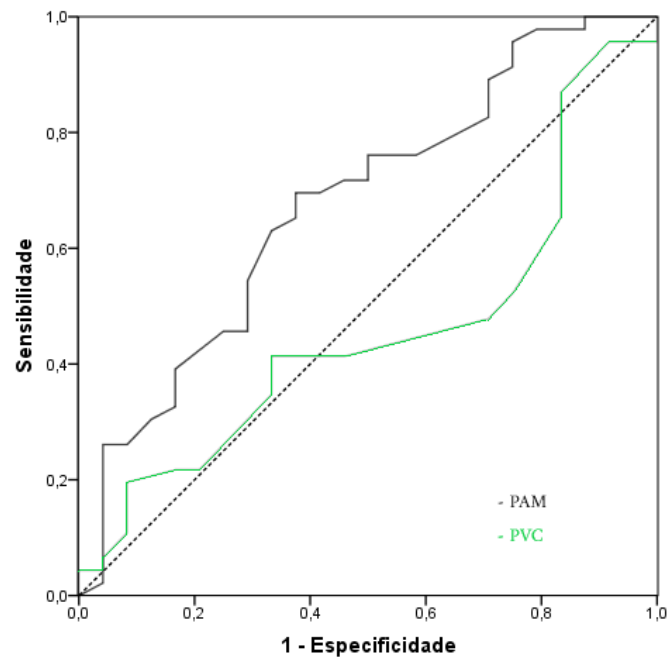
Dentre os parâmetros estáticos analisados, com a área abaixo da curva da ROC 0,46 (0,31 – 0,59), a PVC não foi capaz identificar os respondedores. A PAM com AUC ROC 0,67 (0,54 – 0,81) teve baixa acurácia em prever a resposta ao volume (tabela 6).

Quanto aos parâmetros dinâmicos, a manobra de elevação passiva das pernas teve baixa acurácia em identificar os respondedores com AUC 0,53 (0,37 – 0,69) e a VVS teve baixa acurácia em prever a resposta ao volume (tabela 6).

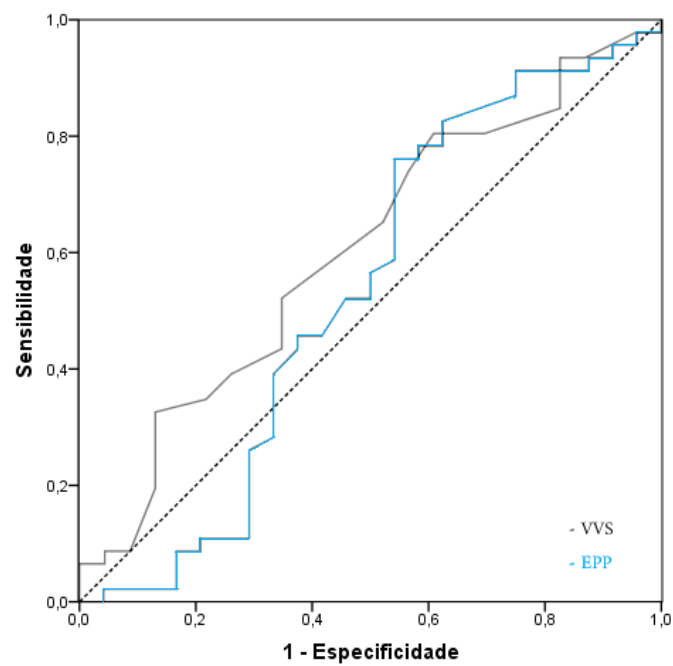
**Tabela 6** - Habilidade dos parâmetros estáticos e dinâmicos em prever o aumento do DC > 15%

<b>Variável</b>	<b>AUC<sub>ROC</sub></b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor de corte</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>
PVC	0,46	0,31 – 0,59	9,5	43%	45%
PAM	0,67	0,54 – 0,81	92,5	69%	62%
Δ DC EPP	0,53	0,37 – 0,69	1,75	52%	54%
VVS	0,60	0,46 – 0,75	15%	58%	56%

Abreviatura: AUC: área abaixo da curva; PVC: pressão venosa central; PAM: pressão arterial média; DC: débito cardíaco; EPP: elevação passiva das pernas; VVS: variação do volume sistólico.



**Figura 5.** Curva ROC dos parâmetros estáticos, PVC e PAM, em prever o aumento do DC > 15%



**Figura 6.** Curva ROC dos parâmetros dinâmicos, VVS e EPP, em prever o aumento do DC > 15%



### 5.3 Marcadores de oxigenação tecidual

Com relação aos exames laboratoriais e marcadores de oxigenação tecidual, antes da administração da expansão volêmica, os grupos apresentavam valores basais (T0) semelhantes, com o lactato [25 (18 -37) vs. 27 (19 -36) mg/dL,  $p=0,926$ ],  $P(v-a)CO_2$  [6,4 (3,9 – 8,58) vs. 5,5 (3,73 – 8,53),  $p=0,678$ ] e  $C(a-v)O_2$  [2,12 (1,49 – 2,73) vs. 1,86 (1,31 – 2,52),  $p= 0,271$ ] (tabela 6).

Após a administração do volume, os respondedores apresentaram valores significativamente maiores de  $PvO_2$  [ 51 (46 – 55) vs. 49 (46 – 53),  $p= 0,014$ ],  $SvcO_2$  ( $77 \pm 9$  vs.  $72 \pm 9\%$ ,  $p=0,026$ ) e menor valor do  $C(a-v)O_2$  [3,48 ( 2,49 – 4,48 ) vs. 4,7 (316 – 5,36),  $p=0,015$ ].

Os respondedores apresentaram valores numericamente maiores de  $DO_2$  ( $1135 \pm 635$  vs.  $963 \pm 365$ ,  $p=0,224$ ) e menores de  $VO_2$  [219 (161-322) vs. 297 (220 – 395),  $p=0,078$ ] sem diferença estatística (tabela 7).

**Tabela 7** - Análise dos exames laboratoriais e marcadores de oxigenação tecidual entre respondedores e não respondedores, antes e após a administração do volume

Variável	Respondedor		Não Respondedor		p
	Antes do volume (T0)	Após volume (T3)	Antes do volume (T0)	Após volume (T3)	
Hemoglobina (g/L)	11,73 ± 1,36	10,88 ± 1,59	11,92 ± 1,45	10,91 ± 1,45	0,593
Hematócrito (%)	36 (34 - 39)	33 (31 - 37)	36 (33 - 38)	33 (30 - 37)	0,975
pH arterial	7,33 ± 0,06	7,32 ± 0,05	7,33 ± 0,06	7,32 ± 0,05	0,927
PaCO <sub>2</sub>	44 ± 7	44 ± 8	44 ± 5	43 ± 5	0,469
PaO <sub>2</sub>	159 (112-188)	140 (116-190)	146 (120 -165)	134 (109 - 156)	0,428
SaO <sub>2</sub>	99 (98 - 99)	99 (98 -99)	99 (98 - 99)	98 (98 -99)	0,824
Bic	23 (21 -24)	22 (21 - 23)	23 (22 - 23)	22 (20 - 23)	0,232
BE	-2,75 ( -3,83 - -1,35)	-3,5 (-4,6 - -2,58)	-2,15 (-4,18 - -1,2)	-3,05 (-5,55 - -2,83)	0,599
PvCO <sub>2</sub>	50 (47 - 54)	51 (46 -55)	50 (46 - 54)	49 (46 - 53)	0,439
PvO <sub>2</sub>	52 (45 - 57)	47 (44 - 56)	49 (46 - 59)	44 (41 - 48)	0,014
SvcO <sub>2</sub>	81 ± 6	77 ± 9	80 ± 7	72 ± 9	0,026
Lactato	25 (18 - 37)	27 (16 -38)	27 (19 -36)	24 (15 - 38)	0,670
CaO <sub>2</sub>	16 ± 2	15 ± 3	17 ± 2	15 ± 2	0,870
CvO <sub>2</sub>	14 ± 2	12 ± 2	14 ± 2	11 ± 2	0,144
P(v-a)CO <sub>2</sub> (mmHg)	6,4 (3,9 - 8,58)	6,05 (4,85 - 8,15)	5,85 (4,05 - 7,58)	5,5 (3,73 - 8,53)	0,678
C (a-v)O <sub>2</sub>	2,73 (2,19 -3,54)	3,48 (2,49 - 4,48)	2,92 (2,05 - 3,86)	4,7 (3,16 - 5,36)	0,015
P(v-a)CO <sub>2</sub> /C(a-v)O <sub>2</sub>	2,12 (1,49 - 2,73)	1,78 ( 1,27 - 2,28)	1,86 (1,31 - 2,52)	1,51 (0,94 - 1,83)	0,075
DO <sub>2</sub>	869 ± 371	1135 ± 635	861 ± 347	963 ± 365	0,224
VO <sub>2</sub>	177 ( 99 - 217)	219 (161 - 322)	177 (107 - 245)	297 (220 - 395)	0,078

Abreviaturas: PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial parcial de dióxido de carbono; PaO<sub>2</sub>: pressão arterial parcial de oxigênio; SaO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio; Bic: Bicarbonato de Sódio; BE: excesso de bases; PvCO<sub>2</sub>: pressão venosa parcial de dióxido de carbono; PvO<sub>2</sub>: pressão venosa parcial de oxigênio; SvcO<sub>2</sub>: saturação venosa central de oxigênio; CaO<sub>2</sub>: conteúdo arterial de oxigênio; CvO<sub>2</sub>: conteúdo venoso de oxigênio; P(v-a)CO<sub>2</sub>: diferença veno-arterial de dióxido de carbono; C(a-v)O<sub>2</sub>: diferença entre o conteúdo arterio-venoso de oxigênio; P(v-a)CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub>: razão entre a diferença veno-arterial de dióxido de carbono pela diferença entre o conteúdo arterio-venoso de oxigênio; DO<sub>2</sub>: oferta de oxigênio; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio

Foi realizada análise de subgrupo entre os pacientes respondedores para verificar a capacidade da saturação venosa central de oxigênio e dos marcadores de metabolismo anaeróbico, lactato e relação  $P(v-a) CO_2/C(a-v)O_2$ , em prever o aumento da oferta de oxigênio induzida pelo aumento do DC resultaria no aumento do consumo de oxigênio. Dentre os pacientes respondedores (n=46), 65% apresentaram aumento do  $VO_2$  acima de 15% após a expansão volêmica (tabela 8).

Os grupos foram semelhantes quanto os valores das variáveis hemodinâmicas, exames laboratoriais e marcadores de oxigenação tecidual analisadas antes da administração do volume (T0).

Os pacientes que apresentaram aumento do consumo de  $O_2$  após a expansão volêmica quando comparados com aqueles que não aumentaram o  $VO_2$  apresentaram valores significativamente menores de  $SvcO_2$  ( $74,53 \pm 8,68$  vs.  $78,93 \pm 5,76$ ,  $p=0,011$ ), maior conteúdo arterio-venoso de  $O_2$  [ $3,98$  ( $2,96 - 4,92$ ) vs.  $3,49$  ( $2,19 - 3,27$ ),  $p=0,001$ ]. Não houve diferença entre os valores de lactato [ $25$  ( $16 - 38$ ) vs.  $31$  ( $13 - 44$ ) mg/dL,  $p=0,991$ ] e apesar de não haver diferença significativa apresentaram valores numericamente menores de  $P(a-v) CO_2/ C(a-v)O_2$  [ $1,60$  ( $1,27 - 1,90$ ) vs.  $2,17$  ( $1,19 - 2,64$ ),  $p=0,122$ ] (tabela 8).

**Tabela 8** - Parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação tecidual de acordo com o aumento do VO<sub>2</sub> após a administração de volume

Variável	VO <sub>2</sub> ≥ 15% (n=30)	VO <sub>2</sub> < 15% (n=16)	Valor-p
FC (bpm)			
T2 – basal 2	100,7 ± 16,1	101,8 ± 15,4	0,827
T3 – após volume	96,73 ± 15,3	100,6 ± 13,0	0,392
PAM (mmHg)			
T2 – basal 2	88,2 ± 15,8	86,2 ± 11,3	0,654
T3 – após volume	99,6 ± 11,6	98,1 ± 18,3	0,723
IC (l/min/m <sup>2</sup> )			
T2 – basal 2	2,4 (1,9 – 3,2)	2,6 (2,4 – 3,7)	0,165
T3 – após volume	3,5 (2,8 – 4,3)	3,7 (3,05 – 4,73)	0,268
VS (mL)			
T2 – basal 2	49,4 ± 17,7	54,4 ± 19,5	0,389
T3 – após volume	67,6 ± 20,3	74,4 ± 28,9	0,357
RVS (d/seg/cm <sup>-5</sup> )			
T2 – basal 2	1250 (1045 – 1623)	1279 (922 – 1423)	0,310
T3 – após volume	1124 (924 – 1359)	1012 (699 – 1138)	0,125
DO <sub>2</sub> (mL/min/m <sup>2</sup> )			
T2 – basal 2	812,1 ± 350,17	976,63 ± 397,26	0,155
T3 – após volume	1161,67 ± 709,85	1085,81 ± 482,72	0,704
Hemoglobina (g/dL)			
T0 – antes volume	11,86 ± 1,42	11,50 ± 1,25	0,404
T3 – após volume	11,20 ± 1,63	10,30 ± 1,38	0,068
Hematócrito (%)			
T0 – antes volume	36 (34 - 40)	36 (33 - 39)	0,509
T3 – após volume	35 (31 – 38)	32 (30 - 35)	0,077
pH arterial			
T0 – antes volume	7,33 ± 0,06	7,34 ± 0,06	0,612
T3 – após volume	7,31 ± 0,05	7,33 ± 0,06	0,111
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)			
T0 – antes volume	45,17 ± 7,78	43,21 ± 4,34	0,278
T3 – após volume	44,75 ± 8,72	43,44 ± 6,10	0,597
PaO <sub>2</sub> (mmHg)			
T0 – antes volume	159 (105 - 188)	159 (134 – 187)	0,747
T3 – após volume	140 (114 – 190)	142 (116 - 195)	0,712
SaO <sub>2</sub> (%)			
T0 – antes volume	99 (97 - 100)	99 (98 - 99)	0,863
T3 – após volume	99 (98 - 99)	98 (97 - 99)	0,406

**Tabela 8** - Parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação tecidual de acordo com o aumento do VO<sub>2</sub> após a administração de volume (continuação)

Variável	VO <sub>2</sub> ≥ 15% (n=30)	VO <sub>2</sub> < 15% (n=16)	Valor-p
<b>BIC</b>			
T0 – antes volume	23 (21 – 24)	23 (21 – 24)	0,755
T3 – após volume	22 (21 – 23)	23 (21 – 24)	0,636
<b>BE (mmol/L)</b>			
T0 – antes volume	-3 (-3,83 - -1,88)	-2,15 (-4,03 - -0,7)	0,580
T3 – após volume	-3,65 (-4,63 - -2,6)	-3,25 (-4,25 - -1,1)	0,209
<b>PvCO<sub>2</sub>(mmHg)</b>			
T0 – antes volume	51 (46 – 55)	50 (47 – 52)	0,678
T3 – após volume	51 (47 – 56)	49 (44 – 53)	0,189
<b>PvO<sub>2</sub> (mmHg)</b>			
T0 – antes volume	53 (45 – 62)	49 (44 – 56)	0,092
T3 – após volume	46 (43 – 53)	51 (47 – 61)	0,053
<b>SvcO<sub>2</sub> (%)</b>			
T0 – antes volume	81,45 ± 6,66	78,93 ± 5,76	0,207
T3 – após volume	74,53 ± 8,68	81,1 ± 6,46	0,011
<b>Lactato (mg/dL)</b>			
T0 – antes volume	23 (18 – 35)	31 (17 – 47)	0,413
T3 – após volume	25 (16 – 38)	31 (13 – 44)	0,991
<b>P(v-a) CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>			
T0 – antes volume	5,05 (3,35 – 8,2)	7,5 (5,18 – 9,6)	0,143
T3 – após volume	6,6 (5,05 – 8,15)	5,35 (3,3 – 8,23)	0,406
<b>CaO<sub>2</sub> (mL)</b>			
T0 – antes volume	16,47 ± 2,14	16,10 ± 1,78	0,561
T3 – após volume	15,87 ± 3,02	14,42 ± 1,97	0,091
<b>CvO<sub>2</sub> (mL)</b>			
T0 – antes volume	13,84 ± 2,24	13,02 ± 1,78	0,215
T3 – após volume	11,64 ± 2,00	11,68 ± 1,74	0,941
<b>C(a-v) O<sub>2</sub> (mL)</b>			
T0 – antes volume	2,58 (1,64 – 3,51)	2,9 (2,53 – 3,62)	0,181
T3 – após volume	3,98 (2,96 – 4,92)	2,49 (2,19 – 3,27)	0,001
<b>P(v-a) CO<sub>2</sub>/ C(a-v)O<sub>2</sub> (mmHg/mL)</b>			
T0 – antes volume	2,01 (1,44 - 2,73)	2,45 (1,7 - 2,82)	0,447
T3 – após volume	1,6 (1,27 - 1,9)	2,17 (1,19 - 2,64)	0,122

Abreviaturas: FC: Frequência Cardíaca; PAM: Pressão Arterial Média; PVC: Pressão Venosa Central; IC: Índice Cardíaco; VS: Volume Sistólico; RVS: Resistência Vascular Sistêmica; DO<sub>2</sub>: Oferta de Oxigênio; PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial parcial de dióxido de carbono; PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio; SaO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio; Bic: Bicarbonato de Sódio; BE: excesso de bases; PvCO<sub>2</sub> pressão venosa de dióxido de carbono; PvO<sub>2</sub>: pressão venosa de oxigênio; SvcO<sub>2</sub>: saturação venosa central de oxigênio; CaO<sub>2</sub>: conteúdo arterial de oxigênio; CvO<sub>2</sub>: conteúdo venoso de oxigênio; P(v-a)CO<sub>2</sub>: diferença veno-arterial de dióxido de carbono; C(a-v)O<sub>2</sub>: diferença entre o conteúdo arterio-venoso de oxigênio; P(v-a)CO<sub>2</sub>/ C(a-v)O<sub>2</sub>: razão entre a diferença veno-arterial de dióxido de carbono pela diferença entre o conteúdo arterio-venoso de oxigênio.

Com uma área abaixo da curva ROC (IC95%) de 0,43 (0,24 – 0,61) e 0,43 (0,25 – 0,61), respectivamente, o lactato e  $P(v-a) CO_2/ C(a-v)O_2$  não predizeram o aumento do  $VO_2$  nos respondedores, a  $SvcO_2$  foi uma fraca preditora do aumento do  $VO_2$  nos respondedores com uma AUC 0,63 (0,47 – 0,73), sensibilidade de 56% e especificidade 75% (tabela 9).

**Tabela 9** - Habilidade dos marcadores de perfusão tecidual em predizer o aumento do  $VO_2$  nos respondedores

Variável	AUC <sub>ROC</sub>	IC 95%	Valor de corte	Sensibilidade	Especificidade
Lactato	0,43	0,24 – 0,61	26,5	43%	43%
$SvcO_2$	0,63	0,47 – 0,73	82,1	56%	75%
$P(v-a)CO_2/ C(a-v)O_2$	0,43	0,25 – 0,61	2,20	43%	43%

Abreviatura: AUC<sub>ROC</sub> : área abaixo da curva ROC; IC95%: intervalo de confiança de 95%;  $SvcO_2$ : saturação venosa central de oxigênio;  $P(v-a)CO_2/ C(a-v)O_2$ : razão entre a diferença veno-arterial de dióxido de carbono pela diferença entre o conteúdo arterio-venoso de oxigênio

## **6 DISCUSSÃO**

No pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca a labilidade hemodinâmica é praticamente mandatória, tanto pelo comprometimento da função miocárdica quanto pela resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea<sup>28</sup>, além da lesão cirúrgica, que reduzem a pré-carga ventricular direita e tornam a avaliação da volemia desafiadora neste período.

A identificação de parâmetros hemodinâmicos que possam predizer o aumento do volume sistólico é crucial para a decisão de qual paciente se beneficiará com a infusão de fluidos. Apesar de amplamente utilizados na prática clínica, há evidências de que os parâmetros hemodinâmicos estáticos, como a pressão venosa central e a pressão de oclusão da artéria pulmonar, são inferiores na habilidade de predizer a resposta a fluidos em relação aos parâmetros hemodinâmicos dinâmicos, como a variação do volume sistólico, variação da pressão de pulso e elevação passiva das pernas.

Os resultados principais deste estudo sugerem que, em pacientes no pós-operatório imediato de revascularização do miocárdio, os parâmetros hemodinâmicos estáticos FC e PVC não foram preditores de fluido responsividade e a PAM apresentou baixa acurácia em prever a resposta ao volume. Quanto as variáveis dinâmicas avaliadas, a manobra de EPP teve baixa acurácia em indicar o aumento do DC, assim como a VVS, que apresentou baixa acurácia em prever a resposta ao volume.

Em nosso estudo, a PVC não apresentou habilidade em verificar o aumento do débito cardíaco, resultados similares foram reportados em outros estudos<sup>10,66</sup>, uma vez essa medida não reflete com exatidão o *status* intravascular <sup>66</sup>.



Além disso, a baixa acurácia da pressão arterial sistêmica em identificar os respondedores pode ser explicada pela ineficiência da pressão arterial em indicar a perfusão sistêmica, pois, devido à mecanismos compensatórios tende a se manter constante apesar das variações do débito cardíaco. E desta forma, não encontramos diferença entre os respondedores e não respondedores nos valores da pressão arterial média sistêmica com a manobra de EPP e com a administração do volume, apesar disto, os respondedores apresentaram diferença significativa na pressão arterial sistólica após a administração do volume.

Os nossos achados demonstraram a inabilidade da manobra passiva de elevação das pernas em prever a fluido responsividade, sendo contraditórios as publicações que reportam a utilização deste teste como um bom parâmetro preditor de fluido responsividade em pacientes críticos<sup>20,21</sup>. Importante observar que a maioria dos estudos prévios foram realizados em pacientes em choque séptico com uso limitado de fármacos vasopressores<sup>19,94,113,114</sup>.

Os estudos realizados em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca são escassos, heterogêneos e conflitantes. Fischer *et al.* 2016, em estudo com 78 pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca avaliaram acurácia da EPP analisando o aumento do índice cardíaco pelo método de termodiluição transpulmonar (*PiCCO*®) e reportaram uma sensibilidade de 76% e especificidade de 57% com uma área abaixo da curva ROC de 0,67, e um valor de corte de 3% para aumento do índice cardíaco, sendo este muito abaixo dos valores de corte relatados em outros estudos<sup>23</sup>.

Os estudos que reportaram uma acurácia superior com a manobra de elevação das pernas no pós-operatório de cirurgia cardíaca foram realizados com poucos pacientes e com a mensuração do débito cardíaco pela bioreatância <sup>97,115</sup>. Apenas esses dois estudos fazem parte da metanálise publicada em 2016 que reportou uma AUC ROC compilada de 0,95<sup>20</sup>.

De acordo com o nosso protocolo institucional, a dobutamina é utilizada como suporte no desmame da circulação extracorpórea e, portanto, a maioria dos pacientes (93,5% dos respondedores e 87,5% dos não respondedores) recebia dobutamina durante a realização das medidas. Acreditamos que a vasodilatação sistêmica provocada tanto pelo uso da dobutamina como pela resposta inflamatória pós-operatória justifiquem parcialmente a baixa acurácia do teste.

Nesta condição, durante a manobra de elevação passiva das pernas, a quantidade de volume sanguíneo do espaço extravascular deslocada pode ter sido efeito da ação da dobutamina, o que promove o aumento do débito cardíaco, gerando resultado falso positivo.

Além disso, tanto os pacientes respondedores quanto os não respondedores apresentaram diminuição da resistência vascular sistêmica durante a manobra. Essa diminuição da pós-carga ventricular esquerda pode ter sido potencializada pela dobutamina e, portanto, contribuído para o aumento do volume sistólico.

A modificação da inclinação da curva de *Frank-Starling* pode transformar um estado de não responsividade em um estado de responsividade a pré-carga, simulando uma resposta positiva com a manobra de elevação das

pernas. Entretanto, não existem estudos que tenham avaliado o efeito da dobutamina na acurácia dos testes dinâmicos de fluido responsividade.

A outra variável dinâmica avaliada, a VVS, tem sido reportada como uma boa medida para prever a resposta ao fluido em pacientes críticos<sup>82,116,117</sup>. No entanto, algumas situações podem interferir na confiabilidade do teste, como tórax aberto<sup>16</sup>, pacientes ventilados com volumes correntes baixos<sup>17</sup>, em ventilação espontânea<sup>118,119</sup> e a presença de arritmias<sup>18</sup>, além disso, de acordo com um estudo multicêntrico observacional, apenas 2% dos pacientes na unidade de terapia intensiva preenchem os critérios para a análise da VVS<sup>120</sup>.

No pós-operatório de cirurgia cardíaca, os resultados publicados sobre a VVS são antagônicos. Em pacientes ventilados VC > 7mL/Kg, Wiesenack *et al.* 2003 em estudo com 20 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio não demonstraram a habilidade do teste em prever a resposta ao volume<sup>121</sup>, porém, outros estudo reportou a boa acurácia do teste, a VSS > 9% teve habilidade de prever a resposta ao volume com sensibilidade de 89% e especificidade de 100%<sup>122</sup>.

Outros estudos que avaliaram a influência de diferentes volumes correntes na medida de VVS demonstraram uma acurácia do teste inferior quando utilizados VC menores, AUC ROC 0,51<sup>17</sup>, AUC ROC 0,51<sup>18</sup> e AUC ROC 0,65<sup>88</sup>. Isso pode ter ocorrido, pois a variação do volume pulmonar não foi grande o suficiente para induzir mudanças no fluxo sanguíneo pulmonar e, as pequenas variações cíclicas no enchimento cardíaco não foram grandes o suficiente para induzir variações no enchimento do ventrículo esquerdo<sup>91</sup>.

Encontramos que a VVS apresentou fraca acurácia em prever a resposta ao volume, AUC ROC 0,60 (IC 95% 0,46 – 0,75). Além disso, tanto os respondedores quanto os não respondedores apresentaram valores médios de VVS superiores a 15%, antes da administração do fluido, sendo que este fenômeno pode ser parcialmente explicado pelo uso do vasodilatador.

Cerca de 40% dos pacientes recebiam vasodilatador durante a realização das medidas do protocolo e o efeito farmacológico do vasodilatador no tônus arterial aumenta o volume não estressado, provocando um estado relativo de hipovolemia e redução da pós-carga do VE. Hadian e colaboradores analisaram o efeito dos fármacos vasoativos nas medidas de VVS e VPP, e demonstraram que a terapia com vasodilatador aumentou os valores VPP e VVS (13% para 17% e 9% para 15% respectivamente), o que não foi encontrado com o aumento da infusão da dobutamina e na noradrenalina <sup>123</sup>.

Em estudo prévio, realizado por nosso grupo, foi avaliada a capacidade de outra medida dinâmica que analisa as interações do ciclo cardíaco e ventilação mecânica, o  $\Delta$ PP. Os resultados reportaram elevada sensibilidade e especificidade, porém a estratégia de ventilação mecânica adotada na ocasião do estudo não era protetora, os pacientes foram ventilados com volume corrente de 8 mL/kg e PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O<sup>15</sup>. Atualmente, o protocolo institucional adota volumes correntes menores e PEEP mais elevados .

Outro fator pode influenciar na responsividade é a escolha e a velocidade do fluido administrado. Em nosso estudo, utilizamos uma solução de ringer Lactato com albumina 20% para a realização da prova volêmica. Trof *et al.* demonstraram que o VS aumenta mais rapidamente com o uso do

coloide. Além disso, o coloide promove maior aumento da pré-carga e do volume do ventrículo esquerdo quando comparada ao da expansão volêmica com cristalóide devido ao aumento do volume plasmático e conseqüentemente aumento da pressão osmótica<sup>124</sup> .

Uma recente metanálise publicada por Toscani *et al.* incluiu 83 estudos e concluiu que o tipo de fluido e o tempo para a análise da resposta não influencia na detecção dos respondedores, porém, a rápida infusão do volume (< 15 minutos) quando comparada a administração do volume entre 15 a 30 minutos, influencia na proporção de respostas positivas<sup>125</sup>, em nosso estudo o fluido foi infundido em 10 minutos.

Um dos pontos cruciais para a avaliação da resposta ao volume é a medida contínua do débito cardíaco, batimento a batimento<sup>93</sup>, que foi realizada pelo sistema *FloTrac*, pois é o dispositivo utilizado na rotina institucional no pós-operatório. O sistema *FloTrac* realiza a medida do débito cardíaco pelo contorno de pulso pelo método não calibrado, apesar de validado no pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>126</sup>, e tem a confiabilidade da sua medida questionada, principalmente, quando as mudanças no tônus arterial são extensas<sup>60,127</sup>.

Em nosso estudo, este fator foi parcialmente controlado com a exclusão dos pacientes com doses de noradrenalina superiores à 0,5 µg/kg/min, além disso a minoria dos pacientes estava fazendo uso da noradrenalina durante as medidas (20% respondedores e 10% não respondedores), porém não limitamos a dose e o uso do vasodilatador.

As alterações como hipotermia, acidose, desequilíbrio eletrolítico, depuração prolongada dos medicamentos e alteração da potência das drogas,

também podem provocar alterações no tônus vascular e no DC. A CEC e o estresse cirúrgico induzem a uma profunda resposta inflamatória sistêmica que também pode afetar o tônus vascular o que por sua vez pode ter influenciado a leitura do DC pelo *FloTrac* <sup>61</sup>.

Verificamos se a adequação da volemia refletiu na adequação da oxigenação, entre aqueles pacientes com aumento do DC após o volume, uma vez que os parâmetros macro hemodinâmicos podem falhar em detectar a hipóxia tecidual persistente <sup>102</sup>, apenas 65% dos respondedores apresentaram aumento do consumo de oxigênio, ou seja, não houve benefício no consumo de oxigênio apesar do aumento do débito cardíaco em um terço dos pacientes.

Os marcadores de perfusão tecidual, lactato e  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ , não predisseram o aumento do consumo de oxigênio nos respondedores e a  $SvcO_2$  apresentou baixa acurácia em predizer o aumento do consumo de  $O_2$ , estes resultados são similares aos publicados por Abou-Arab *et al.* 2018 <sup>111</sup>.

Porém, resultados contrários foram reportados em estudos realizados em pacientes sépticos <sup>100</sup> assim como em outro estudo realizado no pós-operatório de cirurgia cardíaca <sup>110</sup>, contudo, o tamanho amostral do nosso estudo pode não ter sido suficiente, uma vez que fizemos a análise de subgrupo.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, já que optamos pela execução de um estudo pragmático com as intervenções e práticas que utilizamos rotineiramente, o dispositivo para monitorização do débito cardíaco, o uso de inotrópicos para o desmame da circulação extracorpórea e a estratégia de ventilação mecânica protetora são parte do protocolo institucional, somando a isso, o grande número de pacientes recebendo vasodilatador, podem ter influenciado nos resultados encontrados.

Devido a heterogeneidade dos estudos sobre fluido responsividade e as peculiaridades do pós-operatório de cirurgia cardíaca, nem sempre a presença de resposta à pré-carga é fator determinante para a administração de volume, deve-se considerar também a presença de instabilidade hemodinâmica, hipoperfusão periférica e o risco de sobrecarga hídrica, portanto, a otimização da perfusão tecidual deve ser a meta clínica.

A avaliação da fluido responsividade é um assunto complexo, amplamente discutido e desafiador, pois, inúmeras variáveis interferem na sua análise, assim, novas ferramentas preditoras de fluido responsividade, como o *mini fluid challenge*, podem ser uma alternativa no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

## **7 CONCLUSÃO**



Em pacientes no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca, as variáveis hemodinâmicas analisadas como preditoras de fluido responsividade demonstraram que:

1. As medidas estáticas, pressão venosa central e frequência cardíaca, não apresentaram habilidade em predizer o aumento do débito cardíaco após a prova volêmica e a pressão arterial média apresentou baixa acurácia em predizer o aumento do débito cardíaco após a prova volêmica.
2. A manobra de elevação passiva das pernas apresentou baixa acurácia em predizer a fluido responsividade.
3. A variação de volume sistólico apresentou baixa acurácia em predizer a fluido responsividade.
4. O lactato e  $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  não identificaram o aumento do  $VO_2$  nos pacientes respondedores e  $SvcO_2$  apresentou baixa acurácia em predizer o aumento do débito cardíaco após a prova volêmica.

## **8 ANEXOS**

## Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA  
USP - HCFMUSP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo Clínico prospectivo de reposição volêmica no pós-operatório de cirurgia cardíaca

**Pesquisador:** Ludhmila Abrahão Hajjar

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 14522313.1.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 311.324

**Data da Relatoria:** 17/04/2013

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise de projeto de pesquisa prospectivo, vinculado ao programa de pós-graduação da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP. Serão avaliados 70 pacientes adultos no pós-operatório de cirurgia cardíaca, consecutivamente admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica (UTI) do InCor.

#### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo desse estudo é testar a habilidade de parâmetros hemodinâmicos em detectar a reposição volêmica no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos associados à execução do estudo, pois os procedimentos a serem adotados são padronizados e habitualmente realizados no pós-operatório de cirurgia cardiovascular. Os benefícios esperados são aumento da pressão arterial e perfusão tecidual.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é simples, objetivo, de grande interesse, que busca identificar os efeitos da expansão volêmica nas variáveis hemodinâmicas. O referido projeto tem duração prevista de 24 meses e não necessita de obtenção de recursos externos para sua execução, pois os custos serão assumidos pela Disciplina de Anestesiologia.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA  
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 311.324

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A documentação apresentada está adequada. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido apresenta linguagem clara e simples, permitindo a compreensão do paciente.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto adequado, não apresentando pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96, cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 21 de Junho de 2013

---

**Assinador por:**  
**Luiz Eugênio Garcez Leme**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA  
USP - HCFMUSP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo Clínico prospectivo de reposição volêmica no pós-operatório de cirurgia cardíaca

**Pesquisador:** Ludhmila Abrahão Hajjar

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 14522313.1.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DA NOTIFICAÇÃO**

**Tipo de Notificação:** Outros

**Detalhe:** inclusão de subprojeto e aluno de pós, com troca de executante

**Justificativa:** Troca de executante do projeto principal de Thatiane Olivier Ticon para Ligia

**Data do Envio:** 14/02/2014

**Situação da Notificação:** Parecer Consubstanciado Emitido

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 538.421

**Data da Relatoria:** 19/02/2014

**Apresentação da Notificação:**

Adequada

**Objetivo da Notificação:**

Troca de pesquisadora executante no projeto principal para LIGIA CRISTINA CAMARA CUNHA que terá finalidade acadêmica de doutorado tendo como orientadora a PROFA. DRA. FILOMENA REGINA BARBOSA GOMES GALAS.

Comunicado do sub-projeto intitulado UTILIZAÇÃO DA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA COMO FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DO VOLUME SISTÓLICO E PREDITOR DO FLUÍDO RESPONSABILIDADE NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE CIRURGIA CARDÍACA será tese de DOUTORADO de RAFAEL MORAES IANOTTI tendo como orientadora a PROFA. DRA. LUDHIMILA

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA  
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 538.421

ABRAHÃO HAJJAR. A pesquisador encaminha ainda Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 3.0 de 20.11.2013

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Já avaliados

**Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

Não há

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não há

**Recomendações:**

Não há

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12, cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA  
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 538.421

SAO PAULO, 24 de Fevereiro de 2014

---

**Assinador por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar      **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP      **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585      **Fax:** (11)2661-7585      **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

**Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

1

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Versão 2.0 24/05/12

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

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

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO DE REPOSIÇÃO VOLÊMICA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA
- PESQUISADOR : Dra Ludhmila A. Hajjar
- CARGO/FUNÇÃO: médica assistente da UTI cirúrgica do Incor INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 103134
- UNIDADE DO HCFMUSP: UTI cirúrgica do Incor / HC – FMUSP

**3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

- RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

**4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos**

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_



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

Logo depois que termina a cirurgia do coração, os pacientes são levados para UTI. Devido às mudanças que acontecem durante a cirurgia os pacientes precisam receber soro para melhorar a circulação. Esse estudo irá comparar o efeito da administração de soro nas primeiras horas após término da cirurgia e os efeitos na pressão arterial e nas pressões dentro do coração. O tipo de soro administrado será o mesmo utilizado na rotina da UTI.

Assim que o senhor(a) chegar na UTI, ainda sob o efeito da anestesia serão realizadas as medidas de pressões: pressão arterial, batimento do coração, capacidade do coração em bombear o sangue e oxigênio, pressões dentro do coração, estas medidas serão realizadas por aparelhos que utilizamos de rotina no pós-operatório da cirurgia do coração. Também será coletada amostra de sangue para analisar o consumo de oxigênio pelo corpo.

Após realizar as primeiras medidas, as suas pernas serão elevadas durante 1 minuto e novamente realizadas as medidas de pressões.

Ao término desta etapa, realizaremos novamente as medidas das pressões, sem elevar as pernas, e após será administrado 500 ml de soro e as medidas das pressões serão repetidas e coletada nova amostra de sangue para analisar o consumo de oxigênio pelo corpo.

Durante o período de internação, os resultados dos exames de sangue coletados na rotina (antes, durante e depois da cirurgia) serão analisados e assim como o aparecimento de alguma complicação.

Todas as medidas serão realizadas ainda com o senhor(a) sob o efeito da anestesia, portanto não haverá desconforto durante o procedimento.

Trata-se de estudo para avaliar a resposta do soro na melhora da capacidade do coração em bombear o sangue, esperamos melhorar a pressão arterial e o fluxo de sangue para os órgãos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dra Ludhmila Abrahão Hajjar que podem ser encontradas no endereço Avenida Enéas de Carvalho Aguiar número 44 InCor – HC-FMUSP CEP 05403-000 Telefone(s) 2661-5560 ou 2661-5012. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br)

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

3  
 É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição; As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente; Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO DE REPOSIÇÃO VOLÊMICA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA". Eu discuti com a Dra Ludhmila Abrahão Hajjar sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----  
 Assinatura do paciente/representante legal Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----  
 Assinatura da testemunha Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

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

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
 Assinatura do responsável pelo estudo Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

## Anexo C – Ficha de Coleta de Dados

**DADOS DEMOGRÁFICOS**

1. Nome do paciente: \_\_\_\_\_
2. RGHC: \_\_\_\_\_
3. Telefone \_\_\_\_\_ Contato  
(\_\_\_\_) \_\_\_\_\_
4. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
5. Sexo:  Masculino (0)  Feminino (1)
6. Raça:  Branco (0)  Negro (1)  Oriental (2)
7. Peso (kg): \_\_\_\_\_
8. Altura (cm): \_\_\_\_\_

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

1. FEVE: \_\_\_\_\_ %
2. Cirurgia cardíaca prévia:  Sim (1)  Não (0)
3. IC:  Sim (1)  Não (0)  
NYHA:  I  II  III  IV
4. IAM prévio:  Sim (1)  Não (0)
5. Hipertensão arterial:  Sim (1)  Não (0)
6. Doença vascular periférica:  Sim (1)  Não (0)
7. DPOC:  Sim (1)  Não (0)
8. Dislipidemia:  Sim (1)  Não (0)
9. Tabagista atual:  Sim (1)  Não (0)
10. Tabagista prévio (> 6 meses):  Sim (1)  Não (0)
11. Creatinina > 1,5mg/dL  Sim (1)  Não (0)
12. História de FA:  Sim (1)  Não (0)
13. Diabetes:  Sim (1)  Não (0)
14. Doença hepática:  Sim (1)  Não (0)
15. Hipotireoidismo:  Sim (1)  Não (0)
16. AVC prévio:  Sim (1)  Não (0)
17. IECA/BRA: (pril, sartan)  Sim (1)  Não (0)
18. Bbloqueador: (nolol)  Sim (1)  Não (0)
19. EuroScore: \_\_\_\_\_

**INTRA-OPERATÓRIO**

20. Data da cirurgia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
21. Hora início (anestesia): \_\_\_\_:\_\_\_\_ Hora término: \_\_\_\_:\_\_\_\_
22. Tipo de cirurgia  
 RM Número de enxertos: \_\_\_\_  
 Tipos:  Mamária (1)  Veia safena (2)  Radial (3)
- Valvar  Mitral (1)  Aortica (2)  Tricuspide (3)
23. CEC:  Sim (1)  Não (0) Tempo de CEC (minutos): \_\_\_\_
24. Balanço hídrico (ml/kg): \_\_\_\_
25. Diurese (ml/kg/h): \_\_\_\_
26. Transfusão:  Sim (1)  Não (0)
- Concentrado de hemácias: \_\_\_\_ unidades  
 Plasma fresco congelado: \_\_\_\_ unidades  
 Concentrado de plaquetas: \_\_\_\_ unidades  
 Crioprecipitado: \_\_\_\_ unidades
27. Infusão de líquidos
- Cristalóide: \_\_\_\_ mL  
 Voluven: \_\_\_\_ mL  
 Albumina: \_\_\_\_ mL
28. Drogas vasoativas usadas no intra-operatório:
- Dobutamina:  Sim (1)  Não (0)  
 Dopamina:  Sim (1)  Não (0)  
 Nitroglicerina:  Sim (1)  Não (0)  
 Nitroprussiato:  Sim (1)  Não (0)  
 Epinefrina:  Sim (1)  Não (0)  
 Óxido nítrico:  Sim (1)  Não (0)  
 Levosimendan:  Sim (1)  Não (0)  
 Milrinone:  Sim (1)  Não (0)  
 Noradrenalina:  Sim (1)  Não (0)

**PÓS-OPERATÓRIO**

29. Data admissão UTI: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

30. RASS (admissão): \_\_\_\_\_

31. Suporte à admissão:

Dobutamina:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____ µg/Kg/min
Dopamina:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____ µg/Kg/min
Nitroglicerina:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____ µg/Kg/min
Nitroprussiato:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____ µg/Kg/min
Epinefrina:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____ µg/Kg/min
Óxido nítrico:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____ ppm
Levosimendan:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____ µg/Kg/min
Milrinone:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____ µg/Kg/min
BIA:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	
Noradrenalina:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____ µg/Kg/min
Vasopressina:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____ mL/h





32. Parâmetros ventilatórios:

Frequência respiratória: \_\_\_\_\_

PEEP(cmH<sub>2</sub>O): \_\_\_\_\_

Volume minuto(ml/kg): \_\_\_\_\_

Tempo Inspiratório/Expiratório: \_\_\_\_\_

				
	Basal 1	Manobra de elevação da pernas – 1min	Basal 2	Infusão de 500ml de volume – 10min
Pressão Arterial Sistólica (PAS)				
Pressão Arterial Diastólica (PAD)				
Pressão Arterial Média (PAM)				
Frequência Cardíaca (FC)				
PVC				
Débito Cardíaco (DC)				
Índice Cardíaco (IC)				
Volume Sistólico (VS)				
IVS				
RVS				
iRVS				
Hb/Ht				
Lactato (mg/dL)				
pH (mmHg) Arterial				
PCO <sub>2</sub> arterial				
PaO <sub>2</sub> arterial				
SaO <sub>2</sub> arterial				
pH (mmHg) venoso				
PCO <sub>2</sub> venoso				
PaO <sub>2</sub> venoso				
SvO <sub>2</sub> (%)				
DO <sub>2</sub>				
iDO <sub>2</sub>				
VO <sub>2</sub>				
C(a-v) O <sub>2</sub>				
P(v-a) CO <sub>2</sub>				
P(v-a)C O <sub>2</sub> /C(a-v) O <sub>2</sub>				
Variação da pressão de pulso (VVS)				

**Anexo D – Escala de agitação-sedação de *Richmond* (RASS)**

<b>Pontos</b>	<b>Classificação</b>	<b>Descrição</b>
<b>+4</b>	Agressivo	Violento, perigoso, combativo
<b>+3</b>	Muito Agitado	Conduta agressiva, remoção de tubos ou cateteres
<b>+2</b>	Agitado	Movimentos sem coordenação frequentes
<b>+1</b>	Inquieto	Intranquilo, ansioso, mas sem movimentos vigorosos ou agressivos
<b>0</b>	Alerto e Calmo	Alerta, calmo
<b>-1</b>	Sonolento	Parcialmente alerta, facilmente despertável, e mantém contato visual por mais de 10 segundos
<b>-2</b>	Sedação Leve	Acorda rapidamente, e faz contato visual com o som da voz por menos de 10 segundos
<b>-3</b>	Sedação Moderada	Movimento ou abertura dos olhos ao som da voz, mas sem contato visual.
<b>-4</b>	Sedação Profunda	Não responde ao som da voz, mas movimenta ou abre os olhos com estimulação física
<b>-5</b>	Incapaz de ser despertado	Não responde ao som da voz ou estímulo físico.

## **9 REFERÊNCIAS**



1. Mebazza A, Pitsis AA, Rudiger A, *et al.* Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care* 2010;14: 201.
2. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112:676-92.
3. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011;1:1.
4. Hasanin A. Fluid responsiveness in acute circulatory failure. *J Intensive Care* 2015;3:50.
5. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121:2000-8.
6. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009;37:2642-7.
7. Lee J, de Louw E, Niemi M, *et al.* Association between fluid balance and survival in critically ill patients. *J Intern Med* 2015;277:468-77.
8. Carsetti A, Cecconi M, Rhodes A. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:388-94.
9. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, *et al.* Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015;41:1529-37.
10. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013;41:1774-81.
11. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S451-4.
12. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006;34:1333-7.

13. Kumar A, Anel R, Bunnell E, *et al.* Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004;32:691-9.
14. Michard F, Boussat S, Chemla D, *et al.* Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134-8.
15. Auler Jr JO, Galas F, Hajjar L, Santos L, Carvalho T, Michard F. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2008;106:1201-6.
16. Piccioni F, Bernasconi F, Tramontano GTA, Langer M. A systematic review of pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness during cardiac and thoracic surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2017;31:677-84.
17. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005;31:517-23.
18. Lansdorp B, Lemson J, Van Putten MJAM, De Keijzer A, Van Der Hoeven JG, Pickkers P. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *British Journal of Anaesthesia* 2012;108:395-401.
19. Monnet X, Rienzo M, Osman D, *et al.* Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 2006;34:1402-7.
20. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016;42:1935-47.
21. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, *et al.* Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med* 2016;44:981-91.

22. Hofer CK, Geisen M, Hartnack S, Dzemali O, Ganter MT, Zollinger A. Reliability of Passive Leg Raising, Stroke Volume Variation and Pulse Pressure Variation to Predict Fluid Responsiveness During Weaning From Mechanical Ventilation After Cardiac Surgery: A Prospective, Observational Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2018;46:108-15.
23. Fischer MO, Rebet O, Guinot PG, et al. Assessment of changes in cardiac index with calibrated pulse contour analysis in cardiac surgery: A prospective observational study. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* 2016;35:261-7.
24. Fellahi JL, Fischer MO, Dalbera A, et al. Can endotracheal bioimpedance cardiography assess hemodynamic response to passive leg raising following cardiac surgery? *Ann Intensive Care* 2012;2:26.
25. Birman H, Haq A, Hew E, Aberman A. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in hemodynamically unstable patients. *Chest* 1984;86:753-6.
26. Casserly B, Read R, Levy MM. Hemodynamic monitoring in sepsis. *Crit Care Clin* 2009;25:803-23, ix.
27. Monnet X, Teboul JL. Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:549-53.
28. Stephens RS, Whitman GJ. Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient. Part I: Routine Postoperative Care. *Crit Care Med* 2015;43:1477-97.
29. Bignami E, Guarnieri M, Gemma M. Fluid management in cardiac surgery patients: pitfalls, challenges and solutions. *Minerva Anesthesiol* 2017;83:638-51.
30. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G, et al. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *Crit Care Med* 2016;44:724-33.
31. Parke RL, McGuinness SP, Gilder E, McCarthy LW. Intravenous fluid use after cardiac surgery: a multicentre, prospective, observational study. *Crit Care Resusc* 2014;16:164-9.
32. Vincent JL. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int* 2019;96:52-7.

33. Spinale FG. Assessment of Cardiac Function--Basic Principles and Approaches. *Compr Physiol* 2015;5:1911-46.
34. Cherpanath TG, Geerts BF, Lagrand WK, et al. Basic concepts of fluid responsiveness. *Neth Heart J* 2013;21:530-6.
35. Marik PE. Fluid Responsiveness and the Six Guiding Principles of Fluid Resuscitation. *Crit Care Med* 2016;44:1920-2.
36. Pickett JD, Bridges E, Kritek PA, Whitney JD. Passive Leg-Raising and Prediction of Fluid Responsiveness: Systematic Review. *Crit Care Nurse* 2017;37:32-47.
37. Marik PE, Lemson J. Fluid responsiveness: an evolution of our understanding. *Br J Anaesth* 2014;112:617-20.
38. Guerin L, Monnet X, Teboul JL. Monitoring volume and fluid responsiveness: from static to dynamic indicators. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27:177-85.
39. Hofer CK, Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011;49:59-65.
40. Nunes TS, Ladeira RT, Bafi AT, et al. Duration of hemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation. *Ann Intensive Care* 2014;4:25.
41. Glassford NJ, Eastwood GM, Bellomo R. Physiological changes after fluid bolus therapy in sepsis: a systematic review of contemporary data. *Crit Care* 2014;18:696.
42. Johnson A, Ahrens T. Stroke volume optimization: the new hemodynamic algorithm. *Crit Care Nurse* 2015;35:11-27.
43. Ueyama H, Kiyonaka S. Predicting the Need for Fluid Therapy-Does Fluid Responsiveness Work? *J Intensive Care* 2017;5:34.
44. Marik PE. Noninvasive cardiac output monitors: a state-of the-art review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:121-34.
45. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005;9:566-72.
46. Cecconi M, Dawson D, Grounds RM, Rhodes A. Lithium dilution cardiac output measurement in the critically ill patient: determination of precision of the technique. *Intensive Care Med* 2009;35:498-504.

47. Lee AJ, Cohn JH, Ranasinghe JS. Cardiac output assessed by invasive and minimally invasive techniques. *Anesthesiol Res Pract* 2011;2011:475151.
48. Reuter DA, Huang C, Edrich T, et al. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg* 2010;110:799-811.
49. Linton R, Band D, O'Brien T, et al. Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. *Crit Care Med* 1997;25:1796-800.
50. McCoy JV, Hollenberg SM, Dellinger RP, et al. Continuous cardiac index monitoring: A prospective observational study of agreement between a pulmonary artery catheter and a calibrated minimally invasive technique. *Resuscitation* 2009;80:893-7.
51. Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Pressure Waveform Analysis. *Anesth Analg* 2018;126:1930-3.
52. Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care* 2017;21:147.
53. Teboul JL, Saugel B, Cecconi M, et al. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016;42:1350-9.
54. Sangkum L, Liu GL, Yu L, et al. Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update. *J Anesth* 2016;30:461-80.
55. Monnet X, Anguel N, Naudin B, et al. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Crit Care* 2010;14:R109.
56. Slagt C, Malagon I, Groeneveld AB. Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation. *Br J Anaesth* 2014;112:626-37.
57. Broch O, Renner J, Gruenewald M, et al. A comparison of third-generation semi-invasive arterial waveform analysis with thermodilution in patients undergoing coronary surgery. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:451081.
58. Desebbe O, Henaine R, Keller G, et al. Ability of the third-generation FloTrac/Vigileo software to track changes in cardiac output in cardiac

- surgery patients: a polar plot approach. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:1122-7.
59. Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology* 2010;113:1220-35.
  60. Monnet X, Jabot J, Maizel J, et al. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Crit Care Med* 2011;39:689-94.
  61. Button D, Weibel L, Reuthebuch O, et al. Clinical evaluation of the FloTrac/Vigileo system and two established continuous cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;99:329-36.
  62. Romagnoli S, Bevilacqua S, Lazzeri C, et al. Most Care®: a minimally invasive system for hemodynamic monitoring powered by the Pressure Recording Analytical Method (PRAM). *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2009;1:20-7.
  63. Giomarelli P, Biagioli B, Scolletta S. Cardiac output monitoring by pressure recording analytical method in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:515-20.
  64. Barile L, Landoni G, Pieri M, et al. Cardiac index assessment by the pressure recording analytic method in critically ill unstable patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:1108-13.
  65. Paarmann H, Groesdonk HV, Sedemund-Adib B, et al. Lack of agreement between pulmonary arterial thermodilution cardiac output and the pressure recording analytical method in postoperative cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2011;106:475-81.
  66. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008;134:172-8.
  67. Bignami E, Belletti A, Moliterni P, et al. Clinical practice in perioperative monitoring in adult cardiac surgery: is there a standard of care? Results from an national survey. *J Clin Monit Comput* 2016;30:347-65.

68. Magder S. Understanding central venous pressure: not a preload index? *Curr Opin Crit Care* 2015;21:369-75.
69. Kim SY, Song Y, Shim JK, Kwak YL. Effect of pulse pressure on the predictability of stroke volume variation for fluid responsiveness in patients with coronary disease. *Journal of Critical Care* 2013;28:318.e1-.e7.
70. Broch O, Renner J, Gruenewald M, et al. Variation of left ventricular outflow tract velocity and global end-diastolic volume index reliably predict fluid responsiveness in cardiac surgery patients. *J Crit Care* 2012;27:325.e7-13.
71. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *British Journal of Anaesthesia* 2008;101:200-6.
72. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care* 2011;15:229.
73. Yang XX, Critchley LA, Joynt GM. Determination of the precision error of the pulmonary artery thermodilution catheter using an in vitro continuous flow test rig. *Anesth Analg* 2011;112:70-7.
74. Kiefer N, Hofer CK, Marx G, et al. Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters. *Crit Care* 2012;16:R98.
75. Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care* 2011;15:R204.
76. Marik PE. Obituary: pulmonary artery catheter 1970 to 2013. *Ann Intensive Care* 2013;3:38.
77. Osman D, Ridel C, Ray P, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007;35:64-8.
78. Kramer A, Zygun D, Hawes H, et al. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004;126:1563-8.



79. Marik PE. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2010;11:102-12.
80. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth* 2005;95:746-55.
81. Cannesson M, Broccard A, Vallet B, Bendjelid K. Monitoring in the intensive care unit: its past, present, and future. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:452769.
82. Guinot PG, de Broca B, Abou Arab O, et al. Ability of stroke volume variation measured by oesophageal Doppler monitoring to predict fluid responsiveness during surgery. *Br J Anaesth* 2013;110:28-33.
83. Bridges E. Using functional hemodynamic indicators to guide fluid therapy. *Am J Nurs* 2013;113:42-50; quiz 2, 1.
84. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MSG, et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Medicine* 2003;29:476-80.
85. Rex S, Brose S, Metzelder S, et al. Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2004;93:782-8.
86. Hofer CK, Müller SM, Furrer L, et al. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 2005;128:848-54.
87. Wyffels PAH, Durnez PJ, Helderweirt J, et al. Ventilation-induced plethysmographic variations predict fluid responsiveness in ventilated postoperative cardiac surgery patients. *Anesthesia and Analgesia* 2007;105:448-52.
88. Heijmans JH, Ganushak YM, Theunissen MS, Maessen JG, Roekaerts PJ. Predictors of cardiac responsiveness to fluid therapy after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 2010;61:151-8.
89. Monnet X, Teboul JL. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care* 2013;17:217.



90. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, et al. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology* 2009;110:1092-7.
91. Pinsky MR. Using ventilation-induced aortic pressure and flow variation to diagnose preload responsiveness. *Intensive Care Med* 2004;30:1008-10.
92. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 2010;36:1475-83.
93. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care* 2015;19:18.
94. Préau S, Saulnier F, Dewavrin F, Durocher A, Chagnon JL. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2010;38:819-25.
95. Biais M, Vidil L, Sarrabay P, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device. *Crit Care* 2009;13:R195.
96. Duus N, Shogilev DJ, Skibsted S, et al. The reliability and validity of passive leg raise and fluid bolus to assess fluid responsiveness in spontaneously breathing emergency department patients. *J Crit Care* 2015;30:217.e1-5.
97. Benomar B, Ouattara A, Estagnasie P, et al. Fluid responsiveness predicted by noninvasive bioimpedance-based passive leg raise test. *Intensive Care Medicine* 2010;36:1875-81.
98. Kang WS, Kim SH, Kim SY, et al. The influence of positive end-expiratory pressure on stroke volume variation in patients undergoing cardiac surgery: an observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:3139-45.

99. Sobczyk D, Nycz K, Andruszkiewicz P, et al. Ultrasonographic caval indices do not significantly contribute to predicting fluid responsiveness immediately after coronary artery bypass grafting when compared to passive leg raising. *Cardiovascular Ultrasound* 2016;14.
100. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med* 2013;41:1412-20.
101. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:455-60.
102. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
103. Velissaris D, Pierrakos C, Scolletta S, et al.. High mixed venous oxygen saturation levels do not exclude fluid responsiveness in critically ill septic patients. *Crit Care* 2011;15:R177.
104. Perz S, Uhlig T, Kohl M, et al. Low and "supranormal" central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2011;37:52-9.
105. Squara P. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. *Crit Care* 2014;18:579.
106. Monnet X, Teboul JL. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? *Ann Intensive Care* 2018;8:54.
107. Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please "mind the gap"! *Intensive Care Med* 2013;39:1653-5.
108. Ruokonen E, Soini HO, Parviainen I, et al. Venoarterial CO<sub>2</sub> gradient after cardiac surgery: relation to systemic and regional perfusion and oxygen transport. *Shock* 1997;8:335-40.
109. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, et al. Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 2002;28:272-7.

110. Du W, Long Y, Wang XT, Liu DW. The Use of the Ratio between the Venous-arterial Carbon Dioxide Difference and the Arterial-venous Oxygen Difference to Guide Resuscitation in Cardiac Surgery Patients with Hyperlactatemia and Normal Central Venous Oxygen Saturation. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:1306-13.
111. Abou-Arab O, Braik R, Huette P, et al. The ratios of central venous to arterial carbon dioxide content and tension to arteriovenous oxygen content are not associated with overall anaerobic metabolism in postoperative cardiac surgery patients. *PLoS One* 2018;13:e0205950.
112. Monnet X, Teboul JL. End-tidal carbon dioxide and arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test: reply to Piagnerelli and Biston. *Intensive Care Med* 2013;39:1165.
113. Dong ZZ, Fang Q, Zheng X, Shi H. Passive leg raising as an indicator of fluid responsiveness in patients with severe sepsis. *World J Emerg Med* 2012;3:191-6.
114. Geerts BF, Aarts LPHJ, Groeneveld AB, Jansen JRC. Predicting cardiac output responses to passive leg raising by a PEEP-induced increase in central venous pressure, in cardiac surgery patients. *British Journal of Anaesthesia* 2011;107:150-6.
115. Kang WS, Kim JY, Woo NS, Yoon TG. The influence of different mechanical ventilator settings of peak inspiratory pressure on stroke volume variation in pediatric cardiac surgery patients. *Korean Journal of Anesthesiology* 2014;66:358-63.
116. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. Prediction of fluid responsiveness in septic shock patients: comparing stroke volume variation by FloTrac/Vigileo and automated pulse pressure variation. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:64-9.
117. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Critical Care Medicine* 2003;31:1399-404.
118. Teboul JL, Monnet X. Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:334-9.

119. Soubrier S, Saulnier F, Hubert H, et al. Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? *Intensive Care Med* 2007;33:1117-24.
120. Mahjoub Y, Lejeune V, Muller L, et al. Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study. *Br J Anaesth* 2014;112:681-5.
121. Wiesenack C, Prasser C, Rödiger G, Keyl C. Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Anesthesia and Analgesia* 2003;96:1254-7.
122. Cherpanath TGV, Geerts BF, Maas JJ, et al. Ventilator-induced central venous pressure variation can predict fluid responsiveness in post-operative cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2016;60:1395-403.
123. Hadian M, Severyn DA, Pinsky MR. The effects of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients. *Journal of Critical Care* 2011;26:328.e1-.e8.
124. Trof RJ, Sukul SP, Twisk JW, et al. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Med* 2010;36:697-701.
125. Toscani L, Aya HD, Antonakaki D, et al. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2017;21:207.
126. Senn A, Button D, Zollinger A, Hofer CK. Assessment of cardiac output changes using a modified FloTrac/Vigileo algorithm in cardiac surgery patients. *Crit Care* 2009;13:R32.
127. Monnet X, Anguel N, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2012;108:615-22.