

Flávio Geraldo Rezende de Freitas

**VALOR PREDITIVO DA VARIAÇÃO DE PRESSÃO
DE PULSO PARA RESPOSTA A INFUSÃO DE FLUIDOS
EM PACIENTES VENTILADOS COM ESTRATÉGIA
PROTETORA**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo para obtenção do título de Doutor em
Ciências pelo programa de pós-graduação em
Medicina Translacional**

São Paulo

2012

Freitas, Flávio Geraldo Rezende

Valor preditivo da variação de pressão de pulso para resposta a infusão de fluidos em pacientes ventilados com estratégia protetora / Freitas, Flávio Geraldo Rezende. -- São Paulo, 2012.

xi, 51f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional.

Título em inglês: Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies.

1. Hemodinâmica. 2. Sepse. 3. Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto

Flávio Geraldo Rezende de Freitas

**VALOR PREDITIVO DA VARIAÇÃO DE PRESSÃO
DE PULSO PARA RESPOSTA A INFUSÃO DE FLUIDOS
EM PACIENTES VENTILADOS COM ESTRATÉGIA
PROTETORA**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo para obtenção do título de Doutor em
Ciências pelo programa de pós-graduação em
Medicina Translacional**

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Ribeiro Machado

São Paulo

2012

Flávio Geraldo Rezende de Freitas

**VALOR PREDITIVO DA VARIAÇÃO DE PRESSÃO
DE PULSO PARA RESPOSTA A INFUSÃO DE FLUIDOS
EM PACIENTES VENTILADOS COM ESTRATÉGIA
PROTETORA**

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva

Programa de pós-graduação em Medicina Translacional

Chefe do Departamento: Prof. Dr. João Nelson Rodrigues Branco

Chefe da disciplina: Profa. Dra. Maria Ângela Tardelli

Coordenadora do programa de pós-graduação: Profa. Dra. Dulce Elena Casarini

São Paulo

2012

Flávio Geraldo Rezende de Freitas

**VALOR PREDITIVO DA VARIAÇÃO DE PRESSÃO
DE PULSO PARA RESPOSTA A INFUSÃO DE FLUIDOS
EM PACIENTES VENTILADOS COM ESTRATÉGIA
PROTETORA**

BANCA EXAMINADORA

Presidente da banca: Profa. Dra. Flávia Ribeiro Machado

Titulares:

Prof. Dr. Eliezer Silva

Prof. Dr. Glauco Adrieno Westphal

Prof. Dr. Luciano Pontes Alves Azevedo

Prof. Dr. Marcelo Park

Suplentes:

Prof. Dr. Marcel Rezende Lopes

Profa. Dra. Renata Teixeira ladeira

DEDICATÓRIA

A todos familiares e amigos que de alguma forma contribuíram nessa jornada, em especial a meus irmãos, minha esposa, minha filha que mal nasceu e já convive com minha ausência e, sobretudo a meus pais, Joaquim e Ana, pelos esforços dispendidos e incentivos na minha formação profissional.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora pela paciência, incentivo e fonte de inspiração.

A todos da UTI do Hospital São Paulo, lugar que me acolheu e hoje é minha segunda casa.

RESUMO

Objetivos. A aplicabilidade da variação de pressão de pulso (ΔPP) em prever a resposta à infusão de fluidos em pacientes sob estratégia ventilatória invasiva protetora é incerta na prática clínica. Desenhamos esse estudo para avaliar a acurácia deste parâmetro em pacientes sépticos ventilando com baixos volumes correntes (6ml.kg^{-1}).

Métodos. Foram incluídos quarenta pacientes após a fase de ressuscitação da sepse grave e choque séptico que estavam ventilados com volume corrente de 6ml.kg^{-1} . O ΔPP foi calculado automaticamente no *baseline* e após prova de volume (7ml.kg^{-1}). Pacientes que apresentaram incremento do débito cardíaco acima de 15% foram considerados respondedores. O valor preditivo do ΔPP e das variáveis estáticas (pressão atrial direita e pressão ocluída de artéria pulmonar) foi avaliado através da análise da curva ROC (*receiver operating characteristics*).

Resultados. Trinta e quatro pacientes apresentavam características consistentes com lesão pulmonar aguda ou síndrome de angústia respiratória aguda (LPA / SDRA) e foram ventilados com altos níveis de PEEP [10.0 (10.0-13.5)]. Dezenove pacientes foram considerados respondedores. A pressão atrial direita e pressão ocluída de artéria pulmonar aumentaram significativamente e o ΔPP diminuiu significativamente após infusão de fluidos. O desempenho do ΔPP [área da curva ROC: 0,91 (0,82-1,0)] foi superior a pressão atrial direita [área da curva ROC: 0,73 (0,59-0,90)] e a pressão ocluída de artéria pulmonar [área da curva ROC: 0,58 (0,40-0,76)]. A análise da curva ROC revelou que o melhor ponto de corte para o ΔPP foi de 6,5%, com uma sensibilidade de 0,89, especificidade de 0,90, valor preditivo positivo de 0,89 e valor preditivo negativo de 0,90.

Conclusão. O ΔPP automatizado prediz com exatidão a resposta à infusão de fluidos em pacientes sépticos ventilados com baixos volumes correntes.

RESUMO EM INGLÊS

Background. The applicability of pulse pressure variation (ΔPP) to predict fluid responsiveness using lung-protective ventilation strategies is uncertain in clinical practise. We designed this study to evaluate the accuracy of this parameter in predicting the fluid responsiveness of septic patients ventilated with low tidal volumes (6ml.kg^{-1}).

Methods. Forty patients after the resuscitation phase of severe sepsis and septic shock who were mechanically ventilated with 6ml.kg^{-1} were included. The ΔPP was obtained automatically at baseline and after a standardised fluid challenge (7ml.kg^{-1}). Patients whose cardiac output increased by more than 15% were considered fluid responders. The predictive values of ΔPP and static variables (right atrial pressure and pulmonary artery occlusion pressure) were evaluated through a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results. Thirty-four patients had characteristics consistent with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) and were ventilated with high levels of PEEP [10.0 (10.0-13.5)]. Nineteen patients were considered fluid responders. The right atrial pressure and pulmonary capillary occlusion pressure significantly increased, and ΔPP significantly decreased after volume expansion. The ΔPP performance [ROC curve area: 0.91 (0.82-1.0)] was better than that of the right atrial pressure [ROC curve area: 0.73 (0.59-0.90)] and pulmonary artery occlusion pressure [ROC curve area: 0.58 (0.40-0.76)]. The ROC curve analysis revealed that the best cut-off for ΔPP was 6.5%, with a sensitivity of 0.89, specificity of 0.90, positive predictive value of 0.89 and negative predictive value of 0.90.

Conclusions. Automatised ΔPP accurately predicted fluid responsiveness in septic patients ventilated with low tidal volumes.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Curva de Frank-Starling.....	2
Figura 2. Descrição das mudanças na pressão arterial durante ventilação mecânica.....	6

LISTAS DE TABELAS

Quadro 1. Classificação dos índices dinâmicos de resposta à infusão de fluidos.....	3
--	---

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
LPA	Lesão pulmonar aguda.
UTI	Unidade de terapia intensiva
PVC	Pressão venosa central
POAP	Pressão ocluída de artéria pulmonar
Δ_{up}	Aumento inspiratório na pressão sistólica
Δ_{down}	Redução expiratória na pressão sistólica.
ΔPP	Variação de pressão de pulso
VVS	Variação de volume sistólico
ΔV_{pico}	Variação de pico de fluxo aórtico
ΔABF	Variação ABF, do inglês, <i>aortic blood flow variation</i>
ΔPEP	Variação PEP, do inglês, <i>pre-ejection period</i>
ICVCS	Índice de colabamento da veia cava superior
IDVCI	Índice de distensibilidade da veia cava inferior
ΔPVC	Variação de pressão venosa central
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
PEEP	Do inglês, <i>positive end-expiratory pressure</i>
ROC	Do ingles, <i>receiver operating characteristic</i>

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iv
AGRADECIMENTOS.....	v
RESUMO.....	vi
RESUMO EM INGLÊS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	x
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Revisão da literatura.....	7
2 OBJETIVOS.....	12
3 DISCUSSÃO.....	13
4 ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO.....	14
5 CONCLUSÕES.....	37
6 REFERÊNCIAS.....	38
7 APÊNDICE.....	47
8 ANEXO.....	48

1. INTRODUÇÃO

Após a fase de ressuscitação da sepse grave, a administração liberal de fluidos não é isenta de riscos. Essa síndrome é a principal condição predisponente de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e estima-se que cerca de 50% dos pacientes com sepse grave apresentarão disfunção respiratória.⁽¹⁾

A administração liberal de fluidos pode agravar o edema pulmonar e prolongar a ventilação mecânica. Em pacientes com SDRA e estáveis hemodinamicamente a adoção de estratégia restritiva para utilização de fluidos comprovadamente melhora a função pulmonar, aumenta o tempo livre de ventilação mecânica e reduz o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI).⁽²⁾ Além disso, em pacientes graves, o balanço hídrico positivo está associado a aumento da morbidade e mortalidade.⁽³⁾ Por outro lado, a restrição de fluidos em pacientes com hipovolemia, absoluta ou relativa, leva ao uso inapropriado de agentes vasopressores com risco de isquemia e má perfusão tecidual.⁽⁴⁾

O uso de fluidos só é benéfico quando tal intervenção, que leva a aumento de pré-carga ventricular, é capaz de aumentar o débito cardíaco. Predizer com exatidão a resposta do sistema cardiovascular à infusão de fluidos evita o uso desnecessário de líquidos e ajuda a detectar pacientes que podem se beneficiar de expansão volêmica.⁽⁵⁾

O uso da pressão venosa central (PVC) e pressão ocluída de artéria pulmonar (POAP) têm se mostrado de pouco valor para predizer resposta a infusão de fluidos.⁽⁶⁾ Kumar *et al.* (2004) demonstraram que valores absolutos de PVC e POAP e suas mudanças em resposta a provas de volume não refletem o volume diastólico final dos ventrículos ou suas alterações.⁽⁷⁾ Existem diversas explicações para esses achados.⁽⁸⁾ O papel da complacência dos ventrículos e o conhecimento incompleto das diversas variáveis que interferem na pressão transmural certamente são causas importantes dessa falha.⁽⁹⁾

Seria esperado que variáveis volumétricas como o volume diastólico final do ventrículo direito e esquerdo tivessem desempenho melhor, entretanto a capacidade preditiva das variáveis volumétricas também é modesta.^(6, 10-13)

Há um racional fisiológico para explicar a incapacidade das variáveis estáticas em predizer a resposta à infusão de fluidos, por mais precisa que seja a medida de pré-carga. A justificativa se baseia no fato de não existir apenas uma curva que expressa a relação entre volume sistólico e pré-carga cardíaca, mas várias curvas que dependem da função ventricular (Figura 1). Assim, um dado valor de pré-carga pode estar associado com respostas diferentes

do volume sistólico mediante infusão de fluidos (Figura 1). Nesse contexto, a única função dos marcadores estáticos de pré-carga cardíaca é confirmar que o fluido administrado efetivamente encheu as câmaras cardíacas.⁽¹⁴⁾

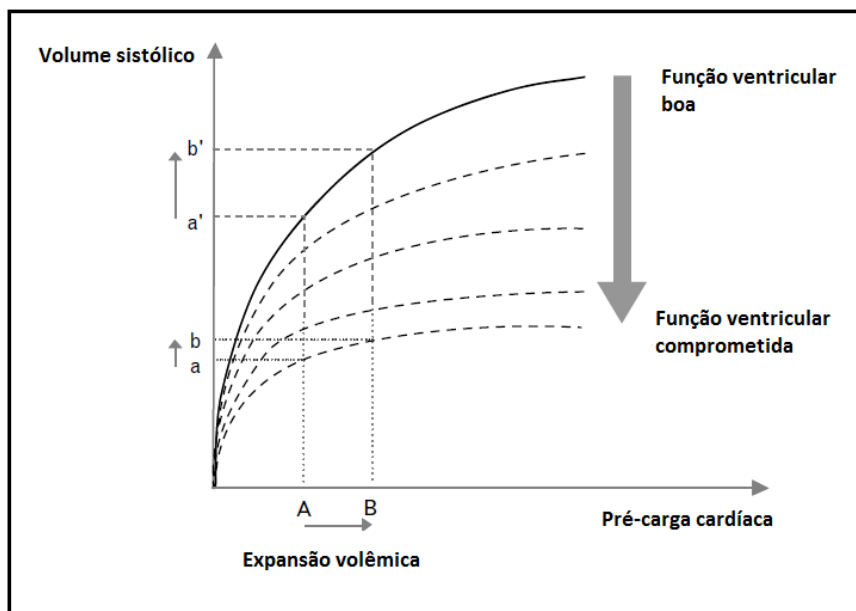


Figura 1. Curva de Frank-Starling. A relação entre o volume sistólico e pré-carga cardíaca depende da função ventricular. Isso explica porque os efeitos da expansão volêmica (aumento da pré-carga cardíaca de A para B) podem levar a pequenos (a para b) ou a grandes incrementos no volume sistólico (a' para b'). É também a razão pela qual os efeitos da expansão volêmica não podem ser previstos a partir de um valor estático de pré-carga (A).

Fonte: Monnet *et al.*⁽¹⁴⁾

Para vencer as limitações das variáveis estáticas, métodos dinâmicos têm sido propostos e vem sendo validados. Eles se baseiam na resposta do sistema circulatório a variações controladas e reversíveis de pré-carga.⁽¹⁵⁾ Trata-se de manobras que mimetizam o aumento do retorno venoso, como acontece na fase expiratória da ventilação mecânica e na elevação passiva dos membros inferiores. As variações do volume sistólico (ou variáveis correlatas, como pressão de pulso e fluxo aórtico) e no diâmetro da veia cava induzidas por alterações do retorno venoso são utilizadas para formular diversos índices que estão ilustrados no Quadro 1.

Quadro 1. Classificação dos índices dinâmicos de resposta à infusão de fluidos

Índice	Descrição	Referência
<i>Índices baseados na variação do volume sistólico (ou variáveis correlacionadas) induzido pela ventilação mecânica</i>		
Δ_{down}	PAS (durante pausa expiratória) – PAS (menor valor na expiração)	16
Δ_{up}	PAS (maior valor na inspiração) – PAS (durante pausa expiratória)	16
VPS	PAS (maior valor na inspiração) - PAS (menor valor na expiração)	16
ΔPP	$(PP \text{ máximo} - PP \text{ mínimo}) / [(PP \text{ máximo} + PP \text{ mínimo}) / 2] \times 100$	17
VVS	$(VS \text{ máximo} - VS \text{ mínimo}) / [(VS \text{ máximo} + VS \text{ mínimo}) / 2] \times 100$	17
ΔV_{pico}	$(V_{pico} \text{ máximo} - V_{pico} \text{ mínimo}) / [(V_{pico} \text{ máximo} + V_{pico} \text{ mínimo}) / 2] \times 100$	18
ΔABF	$(ABF \text{ máximo} - ABF \text{ mínimo}) / [(ABF \text{ máximo} + ABF \text{ mínimo}) / 2] \times 100$	19
<i>Índices baseados na variação de parâmetros não derivados do volume sistólico induzidos pela ventilação mecânica</i>		
ΔPEP	$(PEP \text{ máximo} - PEP \text{ mínimo}) / [(PEP \text{ máximo} + PEP \text{ mínimo}) / 2] \times 100$	20
ICVCS	$(\text{Diâmetro máximo} - \text{diâmetro mínimo}) / \text{Diâmetro mínimo}$	21
IDVCI	$(\text{Diâmetro máximo} - \text{diâmetro mínimo}) / \text{Diâmetro mínimo}$	22
<i>Índices baseados em manobras que modificam a pré-carga, não relacionadas à ventilação mecânica</i>		
ΔPVC	Queda da PVC em 1mmHg durante inspiração espontânea	23
Elevação passiva das pernas	Aumento do volume sistólico (ou variáveis correlacionadas) durante a manobra	24, 25

Legenda: Δ_{up} : aumento inspiratório na pressão sistólica; Δ_{down} : redução expiratória na pressão sistólica; VPS: variação de pressão sistólica; ΔPP : variação de pressão de pulso; VVS: variação de volume sistólico; ΔV_{pico} : variação de pico de fluxo aórtico obtido por meio de ecocardiografia transtorácica; ΔABF : variação do fluxo sanguíneo aórtico (do inglês, aortic blood flow variation); ΔPEP : variação no período de pré-ejeção do ventrículo esquerdo (do inglês, pre-ejection period); ICVCS: índice de colapamento da veia cava superior; IDVCI: índice de distensibilidade da veia cava inferior; ΔPVC : Variação de pressão venosa central.

Fonte: Cavallaro *et al.*⁽¹⁵⁾

Um dos marcadores mais testados e validados é a variação da pressão de pulso (ΔPP).⁽²⁶⁻⁴³⁾ O ΔPP tem seu racional na interação entre coração e pulmão. Durante a ventilação mecânica, o volume sistólico do ventrículo direito (VD) diminui na inspiração e o volume sistólico do ventrículo esquerdo (VE) aumenta. Essas variações cíclicas são fisiologicamente observadas em todos pacientes e sua intensidade é proporcional à resposta a infusão de fluidos.⁽¹⁵⁾

A redução inspiratória do volume sistólico do VD é determinada pela redução na pré-carga e aumento na pós-carga do VD. A redução na pré-carga ocorre porque o retorno venoso diminui. É tradicionalmente postulado que a diminuição do retorno venoso é secundária a queda no gradiente de pressão entre a pressão venosa média e a pressão em átrio direito. O gradiente cairia por aumento na pressão atrial direita, decorrente da transmissão da pressão intratorácica na inspiração. Entretanto, há estudos sugerindo que a redução do retorno venoso não ocorre por queda desse gradiente.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ Fessler *et al.* (1991) demonstraram em modelo experimental canino que a aplicação de pressão expiratória positiva final (PEEP) leva a aumentos semelhantes da pressão de átrio direito e pressão venosa sistêmica, sugerindo papel de mecanismos reflexos para explicar esse fato.⁽⁴⁴⁾ O mesmo autor, também em modelo experimental canino, evidenciou que a despeito de não haver queda no gradiente para retorno venoso, havia redução na condutância venosa após aplicação de PEEP provavelmente pela existência de uma zona de colapso vascular.⁽⁴⁵⁾ A circulação hepática é possivelmente uma zona passível de colapso vascular pela transmissão da pressão pleural através do diafragma.⁽⁴⁶⁾ Outra zona de colapso sugerida é a veia cava superior. Veillard Baron *et al.* (2001) observaram por ecocardiograma colapso importante na veia cava superior durante a inspiração sob pressão positiva em determinado grupo de pacientes, bem como queda acentuada no volume sistólico do VD. A infusão de fluidos é capaz de reduzir esse colapso e as oscilações respiratórias no volume sistólico do VD.⁽⁴⁷⁾

O outro fator responsável pela redução inspiratória no volume sistólico do VD é o aumento na pós-carga. A insuflação pulmonar comprime os pequenos vasos perialveolares aumentando a resistência vascular. Veillard Baron *et al.* (1999), usando ecocardiografia, demonstraram que a inspiração mantém constante a área diastólica final do VD, mas leva a redução no volume sistólico. Esses achados sugerem que a redução no volume sistólico do VD é determinada preferencialmente por aumento da pós-carga e não por redução na pré-carga. É interessante ressaltar que durante cirurgia de revascularização do miocárdio, ou seja, em pacientes com o tórax aberto onde não há influência da pressão intratorácica no retorno

venoso, as oscilações no volume sistólico do VD ainda persistem, fortalecendo o papel do aumento da pós-carga.^(49,50) A causa determinante da redução do volume sistólico ainda é motivo de debate e ambos os fatores podem ter contribuição variável em diferentes pacientes.⁽¹⁵⁾

Outros fatores interferem no VE durante a fase inspiratória da ventilação mecânica e levam a aumento do volume sistólico. A elevação da pressão transpulmonar exerce o efeito de compressão no leito vascular pulmonar e, conseqüentemente, aumento de pré-carga. Outro mecanismo possível é a redução de pós-carga do VE, que parece ser de particular importância em casos de disfunção ventricular esquerda.⁽⁵¹⁾ A interdependência ventricular também pode contribuir, uma vez que a redução no volume diastólico final do VD também favorece o enchimento do VE e, conseqüentemente, o volume sistólico.⁽⁵²⁾

Efeitos opostos são observados durante a fase expiratória da ventilação mecânica. O volume sistólico do VD aumenta por aumento do retorno venoso e redução na resistência vascular pulmonar. Já a redução no volume sistólico do VE é secundária principalmente a redução no volume sistólico do VD na fase inspiratória precedente, devido ao tempo de trânsito pela circulação pulmonar.⁽⁵³⁾

Uma vez que a variação de pressão de pulso arterial é proporcional ao volume sistólico e a complacência arterial, a mesma pode ser usada para estimar a variação do volume sistólico durante os ciclos respiratórios, em condições estáveis de complacência arterial. Quanto maior a variação, maior a probabilidade dos dois ventrículos se encontrarem na fase de rampa da curva de Frank-Starling.⁽⁵³⁾ (Figura 2).

Michard *et al.* (2000) demonstraram que a variação de pressão de pulso (ΔPP) maior que 13% em pacientes sépticos prediz resposta positiva a infusão de fluidos.⁽²⁶⁾ Outros estudos que utilizaram marcadores baseados no mesmo princípio mostraram resultados semelhantes.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ Em comum todos estes estudos ventilavam os pacientes com mais de 8 ml/Kg.

Por outro lado, volumes correntes elevados estão associados a níveis altos de pressão de platô e devem ser evitados em pacientes com SDRA, pois há evidências experimentais e clínicas contundentes mostrando serem os mesmos nocivos com potencial agravamento da lesão pulmonar aguda e desfechos desfavoráveis.⁽⁵⁴⁾ Tendo em vista essas evidências, a Campanha Sobrevivendo a Sepsis recomenda o uso de baixos volumes correntes (6 ml/kg de peso predito pela altura) e manutenção da pressão de platô em níveis menores que 30 cmH₂O.⁽⁵⁵⁾ Entretanto, essa estratégia ventilatória pode não ser suficiente para induzir

variações cíclicas no enchimento ventricular e consequentemente no volume sistólico. Assim, mesmo que o indivíduo seja responsivo a fluidos, a variação da ΔPP será pequena.⁽⁵⁶⁾ A acurácia do método em pacientes sob ventilação mecânica com baixos volumes correntes é hoje objeto de controvérsia na literatura e será abordada na revisão de literatura.

A possibilidade de aumentar transitoriamente o volume corrente apenas para medir o ΔPP seria alternativa interessante para contornar a possível limitação do método. Essa manobra é sugerida por Marik *et al.* (2011) e permitiria o uso do ΔPP em pacientes ventilando com baixos volumes correntes.⁽⁵⁷⁾ Outra consideração a respeito do ΔPP é o fato da maioria dos estudos tê-lo calculado manualmente, utilizando a impressão em papel da curva de pressão. Esta forma de medição tem sido criticada por sua imprecisão.⁽⁵⁸⁾ O ΔPP automatizado já está disponível e validado para uso na prática diária.⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

Dessa forma, questões como a aplicabilidade do ΔPP automatizado e a viabilidade da manobra de aumentar transitoriamente o volume corrente apenas para medir o ΔPP são de particular interesse em pacientes sépticos ventilando com baixos volumes correntes.

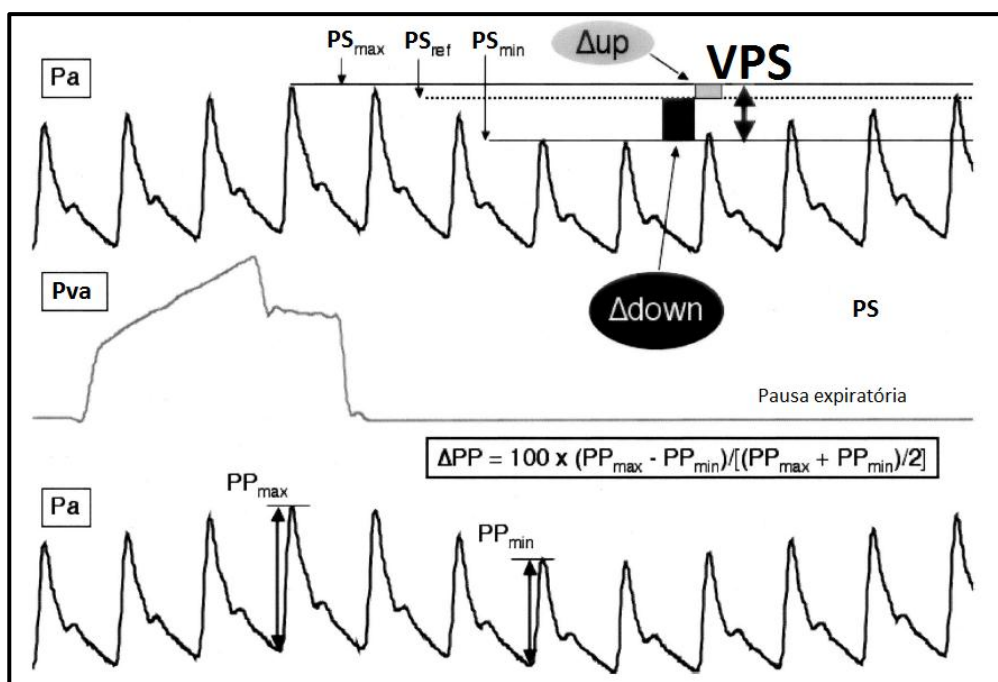


Figura 2. Descrição das mudanças na pressão arterial durante ventilação mecânica. A pressão sistólica (PS) e a pressão de pulso (PP) são maiores na inspiração (PS_{max} e PP_{max}) e menores na expiração (PS_{min} e PP_{min}). A variação de pressão sistólica (VPS) é a diferença entre a PS_{max} – PS_{min}. A avaliação da pressão sistólica de referência (PS_{ref}) durante pausa expiratória permite a discriminação entre o aumento inspiratório (Δ_{up}) e redução expiratória (Δ_{down}) na pressão sistólica. Para cálculo da variação de pressão de pulso (ΔPP) é utilizado a PP_{max} e a PP_{min}. Pa: pressão arterial. Pva: pressão em vias aéreas.

Fonte: Michard *et al.*⁽⁵³⁾

1.1 Revisão de literatura

A finalidade da revisão não é discutir a variação da pressão de pulso em todos seus aspectos, mas sim descrever suas limitações e enfatizar o papel do volume corrente na capacidade do Δ PP prever resposta à infusão de fluidos.

Para revisão da literatura foi utilizado o conteúdo bibliográfico do *Pubmed*. A estratégia de busca estabelecida foi a seguinte: (*pulse pressure variation*) OR (*stroke volume variation*) OR (*systolic pressure variation*) OR (*functional hemodynamic monitoring*) OR (*fluid responsiveness*) AND (*tidal volume*). Na última revisão realizada em maio de 2012 foram encontrados 201 artigos, dos quais 44 foram selecionados para análise detalhada. Com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca, outras referências foram obtidas através de livros texto e artigos citados nas referências dos artigos da busca.

Numerosos estudos em contextos clínicos diferentes têm enfatizado a capacidade do Δ PP prever a resposta à infusão de fluidos em pacientes sob ventilação mecânica.⁽²⁶⁻⁴³⁾ O valor do Δ PP com melhor capacidade preditiva varia entre 9 e 17%. Um ponto de corte em torno de 12,5% é o mais frequentemente encontrado.⁽⁵⁷⁾ Na maioria dos estudos, a área sob a curva *receiver operating characteristic* (ROC) foi maior que 0,90, confirmando o bom valor preditivo do Δ PP. Já é bem estabelecido que o Δ PP, quando medido em condições ideais, é superior a medidas estáticas de pré-carga como a pressão venosa central e a pressão ocluída de artéria pulmonar.⁽⁶⁾

Entretanto algumas condições clínicas podem limitar a acurácia do método. O Δ PP e outros índices baseados na variação do volume sistólico induzida pela ventilação mecânica foram estudados em pacientes com ritmo sinusal. Se o ritmo cardíaco for irregular, a curva da pressão arterial varia batimento a batimento e impossibilita a medida das variações respiratórias.⁽¹⁵⁾

Além disso, a população dos estudos estava profundamente sedada e incapaz de algum esforço respiratório. Sob ventilação espontânea ou na presença de esforço pode haver interrupção nas alterações cíclicas de pressão torácica induzida pela ventilação mecânica, comprometendo a acurácia da medida. Monnet *et al.* (2006) observaram que o Δ PP perdeu seu valor preditivo em pacientes com esforço inspiratório (área sob a curva ROC: 0,56),⁽⁶³⁾ enquanto Perner *et al.* (2006) demonstraram resultados semelhantes em pacientes sépticos sob ventilação com pressão de suporte (área sob a curva ROC: 0,52).⁽⁶³⁾ Heenen *et al.* (2006)

notaram que o valor preditivo do ΔPP (área sob a curva ROC: 0,40) era menor que o da PVC e da POAP em pacientes em ventilação espontânea.⁽⁶⁴⁾

A presença de hipertensão pulmonar ou disfunção do VD também limita a acurácia do método. Wyler von Ballmoos *et al.*(2010) demonstraram baixa capacidade do ΔPP em prever a resposta a infusão de fluidos em pacientes com hipertensão pulmonar.⁽⁶⁵⁾ Estudos experimentais também confirmam tais achados.⁽⁶⁶⁾ Nessa situação, o ΔPP elevado é resultado do aumento acentuado da pós-carga do VD durante a insuflação pulmonar. A redução cíclica no volume sistólico do VD acaba levando a dependência de pré-carga do VE. Nesses casos, a infusão de fluidos não é capaz de aumentar o débito cardíaco.

O uso de frequência respiratória elevada na ventilação mecânica é outro fator limitante. De Backer *et al.* (2009) evidenciaram que o ΔPP tornou-se pouco confiável quando a relação entre frequência cardíaca e respiratória foi menor que 3.6.⁽⁶⁷⁾ A frequência respiratória elevada interfere no tempo de trânsito pulmonar e, nesses casos, a pré-carga ventricular esquerda não varia significativamente durante a ventilação mecânica.

Como já exposto, outra potencial limitação seria a necessidade de altos volumes correntes para que as alterações cíclicas na respiração gerem impacto no retorno venoso.⁽⁵⁶⁾ Os estudos iniciais que validaram a técnica utilizaram volumes correntes maiores que 8mL/kg. Entretanto, como já ressaltado, volumes correntes elevados podem ser lesivos para pacientes com SDRA. Assim, essas limitações juntamente com as citadas restringiriam muito a utilidade clínica do método. Por isso, diversos autores procuraram avaliar se o uso de volumes correntes mais baixos reduziria ou não a acurácia do método. Os resultados foram controversos.

Dois aspectos da relação entre volume corrente e ΔPP merecem melhor discussão. O primeiro diz respeito ao papel do volume corrente na magnitude do ΔPP e o segundo à acurácia do ΔPP em prever a resposta à infusão de fluidos em pacientes ventilados com baixos volumes correntes.

Kim *et al.* (2008) em estudo experimental com cães demonstraram que o ΔPP e a variação do volume sistólico (VVS) são diretamente influenciados pelo volume corrente. Para um determinado status cardiovascular, ambos aumentam quando o volume corrente é aumentado.⁽⁶⁸⁾ Charron *et al.*(2006) demonstraram elevação do ΔPP com o aumento no volume corrente em momentos distintos (antes e após a expansão volêmica), tanto em respondedores e não respondedores.⁽⁶⁹⁾ Outros estudos colocam de forma clara que variações do volume sistólico são influenciadas pelo volume corrente.⁽⁷⁰⁻⁷¹⁾ Portanto, independente do

paciente responder ou não a infusão de fluidos, o aumento no volume corrente leva a aumento no Δ PP. Este achado é facilmente explicado, pois quanto maior o volume corrente, maior a mudança cíclica na pressão intratorácica e transpulmonar e, conseqüentemente, na variação da pressão de pulso.⁽⁷²⁾

Quando se avalia o papel do volume corrente na magnitude da variação de pressão de pulso deve-se considerar a potencial interferência de outro fator. Se a análise for feita num mesmo momento, o aumento do volume corrente pode diminuir o débito cardíaco, principalmente através da diminuição do retorno venoso sistêmico relacionado ao aumento da pressão intratorácica. Neste sentido, um paciente previamente “não respondedor” pode se tornar “respondedor” (desvio a esquerda na curva de Frank-Starling). Por outro lado, diminuindo o volume corrente, aumenta-se o retorno venoso e o débito cardíaco e há potencial para transformar um indivíduo “respondedor” em “não respondedor” (desvio a direita na curva de Frank-Starling).⁽⁷³⁾ Raciocínio semelhante pode ser feito em relação aos níveis de PEEP. O Δ PP serve inclusive como um marcador dos efeitos hemodinâmicos da PEEP em pacientes com SDRA. Pacientes que tenham Δ PP alto, ou seja, responsivos a infusão de fluidos, tendem a sofrer mais intensamente esses efeitos hemodinâmicos. Assim, deve-se ter cautela com a aplicação de elevados níveis de PEEP nesses pacientes. Da mesma forma, o aumento significativo no Δ PP após a aplicação de PEEP pode traduzir redução no débito cardíaco.⁽⁷⁴⁾

Em relação ao uso do Δ PP em pacientes ventilando com baixos volumes correntes, os dados disponíveis sugerem redução de acurácia na capacidade de prever resposta à infusão de fluidos, mas há algumas controvérsias. Rex *et al.* (2004) demonstraram, em pacientes após cirurgia de revascularização do miocárdio ventilados com baixos volumes correntes ($7,5 \pm 1,25$ ml/kg), que a VVS (variável similar ao Δ PP) foi a única variável capaz de prever mudanças no índice de volume sistólico após a mudança da posição de Trendelenburg reverso para a posição de Trendelenburg.⁽⁷⁵⁾ Wiesenack *et al.* (2005), após indução da anestesia em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, registraram os dados hemodinâmicas antes e após prova de volume em pacientes ventilados com 7ml/kg.⁽⁷⁶⁾ Valores iniciais do VVS e Δ PP correlacionaram-se significativamente com mudanças no volume sistólico, enquanto variáveis estáticas de pré-carga não mostraram correlação. Em pacientes com sepse grave ou choque séptico ventilados com 6 a 8mL/kg, Marx *et al.* (2004) demonstraram que mudanças de índice cardíaco em resposta à prova de volume foram correlacionados aos valores iniciais de VVS, enquanto variáveis estáticas de pré-carga não

mostraram correlação.⁽⁷⁷⁾ Infelizmente esses estudos incluíram poucos pacientes (14, 20 e 10 respectivamente) e só correlacionaram valores iniciais de ΔPP ou VVS com a variação de índice cardíaco (ou variável correspondente), não avaliando a capacidade preditiva através de curvas ROC. Apesar disso, eles são claros em demonstrar que mesmo ventilando com baixos volumes correntes as variáveis dinâmicas são superiores a variáveis estáticas de pré-carga.

Analisando 60 pacientes submetidos a provas de volume, De Backer *et al.* (2005) demonstraram que o ΔPP não teve boa acurácia em prever a resposta a infusão de fluidos naqueles ventilando com $< 8\text{ml/kg}$. Nesse subgrupo, a área sob a curva ROC para o ΔPP (0,71) foi menor que a da POAP (0,78) e que da POAP corrigida para o valor de PEEP (0,83). O melhor ponto de corte encontrado para o ΔPP foi de 8%. É interessante notar que 97% dos pacientes avaliados nesse subgrupo apresentavam SDRA. Esse trabalho se tornou referência e desde sua publicação a ventilação com baixos volumes correntes vem sendo considerada uma limitação para a utilização de variáveis dinâmicas baseadas no mesmo racional do ΔPP .⁽⁷⁸⁾ Entretanto, o trabalho não é isento de críticas. No editorial que o acompanha, Teboul *et al.* (2005) fizeram observações a respeito do elevado número de pacientes com variação limítrofe no débito cardíaco (7 em 33), responsáveis pelo baixo valor preditivo do ΔPP . Além disso, colocam a possibilidade de hipertensão pulmonar para explicar os valores “falsos positivos” em cinco pacientes e fizeram considerações a respeito do cálculo manual do ΔPP .⁽⁵⁸⁾

Resultados semelhantes se reproduziram em outros estudos e fortaleceram o conceito de que o volume corrente baixo limita a acurácia do ΔPP .⁽⁷⁹⁻⁸⁵⁾ Vallée *et al.* (2009) encontraram área sob a curva ROC de 0,62 para pacientes ventilando com volume corrente menor que 8ml/kg .⁽⁷⁹⁾ Nesse subgrupo, 70% dos pacientes apresentavam SDRA. Em pacientes ventilando com volume corrente de $5,5\text{ ml/kg}$, Muller *et al.* (2010) também reportaram uma baixa acurácia para o ΔPP . A área sob a curva ROC (0,77) foi semelhante a da PVC (0,76). Nesse estudo, o ponto de corte foi de 7% e não foi reportada a incidência de SDRA.⁽⁸⁰⁾

Huang *et al.* (2008) analisaram o papel do ΔPP especificamente em pacientes com SDRA. De forma diferente de outros estudos, o valor de PEEP utilizado foi mais alto ($13,9 \pm 1,4\text{ cm H}_2\text{O}$). A área sob a curva ROC foi pouco maior (0,77) com ponto de corte de 11,8%.⁽⁸¹⁾ Esse estudo é criticado por falhas em sua análise estatística, que entre outras coisas subestimou a acurácia de variáveis estáticas.⁽⁸²⁻⁸⁴⁾ Recentemente, Lakhali *et al.* (2011) publicaram trabalho em que também avaliaram o valor preditivo do ΔPP também só em pacientes com SDRA.⁽⁸⁵⁾ Em 65 pacientes ventilando com $6,5 \pm 1,4\text{ ml/kg}$ a área sob a curva ROC para o ΔPP foi de 0,75 com ponto de corte de 5%. O trabalho é interessante, pois analisa

diversos mecanismos potenciais implicados na baixa acurácia do Δ PP. Entretanto de forma pouco plausível, o ponto de corte encontrado foi muito baixo.

Tentativas de corrigir o Δ PP pela pressão de platô e *driving pressure* também não foram efetivas em melhorar seu desempenho.^(79,85) É bem estabelecido por estudos experimentais e clínicos que a pressão transmitida ao espaço pleural é constante para determinado volume corrente, independente da complacência pulmonar.^(86,87) A correção do Δ PP pela *driving pressure* (Δ PP/*driving pressure*) poderia prejudicar ainda mais seu desempenho, uma vez que esses pacientes apresentam complacência menor.⁽⁸⁸⁾ Essa tentativa de correção foi feita no estudo de Vallée *et al.* (2009) e ilustram a interpretação equivocada desses conceitos fisiopatológicos.^(79, 88)

O fato é que baixos volumes correntes são usados para pacientes com SDRA. Nessa população, além do volume corrente baixo, outros fatores como o uso de frequência respiratória elevada e a maior prevalência de hipertensão pulmonar limitam o uso do Δ PP. O uso de pontos de corte mais elevados que os descritos nos estudos com baixos volumes correntes (12% ao invés de 6% a 8%) é sugerido como alternativa para utilização da variável nessa população, valorizando uma maior especificidade do método.⁽⁸⁸⁾

Entretanto alguns pesquisadores ainda defendem que mais estudos devam ser realizados em pacientes com SDRA, principalmente em pacientes ventilados com valores de PEEP altos e com a utilização de métodos automáticos para determinação do Δ PP.^(58, 89) A variação cíclica na pressão pleural e, conseqüentemente, o Δ PP depende do volume pulmonar e da complacência torácica.⁽⁸⁹⁾ A aplicação de valores altos de PEEP aumenta a volume pulmonar com potencial para interferir de forma mais significativa no retorno venoso e de certa forma contrabalancear o uso de baixos volumes correntes.⁽⁸¹⁾ O uso de métodos automatizados também pode contornar limitações da análise manual, já que a variação da pressão de pulso é menor e mais sujeita a erros e interferências.

2. OBJETIVOS

O objetivo primário do estudo foi determinar o valor preditivo do ΔPP automatizado para resposta a infusão de fluidos em pacientes com sepse grave ventilados com baixos volumes correntes.

Os objetivos secundários foram:

- Identificar se a acurácia do ΔPP tem relação com o nível de PEEP utilizada e a *driving pressure*.
- avaliar o valor preditivo do ΔPP medido após manobra de elevação transitória do volume corrente para 8 ml.Kg^{-1} .

3. DISCUSSÃO

O trabalho se propôs a determinar a acurácia do Δ PP automatizado para prever a resposta do débito cardíaco à infusão de fluidos em pacientes sépticos ventilados com baixos volumes correntes (6ml.kg^{-1}). Seguindo metodologia de trabalhos semelhantes, a variação do débito cardíaco após prova de volume foi medida e um ponto de corte de 15% usado para dividir os pacientes em respondedores e não respondedores. Foi avaliada a capacidade preditiva da PVC e a POAP, além do Δ PP. O desempenho dessas variáveis foi estimado pela análise da curva ROC. Foram incluídos quarenta pacientes, dos quais trinta e quatro apresentavam critérios de ARDS. Conforme esperado, o desempenho da PVC e POAP não foi satisfatório, área sob a curva ROC de 0,73 (0,59-0,90) e 0,58 (0,40-0,76), respectivamente. Já a acurácia do DPP foi boa, área sob a curva ROC: 0,91 (0,82-1,0). Esse resultado contraria trabalhos recentes que colocam a ventilação com baixos volumes correntes como limitação do método. Comparando a característica de nosso estudo com os descritos na literatura, verificamos que além de condições extremamente controladas, incluímos pacientes com níveis maiores de PEEP e usamos um método automatizado de medir o Δ PP. Tais características podem justificar nossos achados e sugere que em condições semelhantes o Δ PP possa ser aplicado na prática.

Essa tese foi escrita conforme recomendações para defesa no formato de artigo. O trabalho foi submetido ao periódico *British Journal of Anaesthesia* (BJA), foi aceito e aguarda publicação.

4. ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO

O artigo científico será publicado no periódico *British Journal of Anaesthesia* (BJA). Foi submetido dia 18/03/2012 e aceito dia 27/07/2012. O comprovante da decisão está no Anexo. O artigo científico está descrito abaixo conforme foi aceito pela BJA e segue as normas adotadas pela revista.

Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies

Flávio Geraldo Rezende Freitas^{1*}

Antônio Toneti Bafi¹

Ana Paula Metran Nascente¹

Murillo Assunção¹

Bruno Mazza¹

Luciano Cesar Pontes Azevedo¹

Flavia Ribeiro Machado¹

¹Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva. Universidade Federal de São Paulo. Rua Napoleão de Barros 715 - 5º andar. São Paulo-SP, Brazil, ZIP: 04024-900.

* Corresponding author: E-mail: flaviogrf@yahoo.com.br

Running title: Automatised pulse pressure variation in sepsis

Abstract

Background. The applicability of pulse pressure variation (ΔPP) to predict fluid responsiveness using lung-protective ventilation strategies is uncertain in clinical practise. We designed this study to evaluate the accuracy of this parameter in predicting the fluid responsiveness of septic patients ventilated with low tidal volumes (6ml.kg^{-1}).

Methods. Forty patients after the resuscitation phase of severe sepsis and septic shock who were mechanically ventilated with 6ml.kg^{-1} were included. The ΔPP was obtained automatically at baseline and after a standardised fluid challenge (7ml.kg^{-1}). Patients whose cardiac output increased by more than 15% were considered fluid responders. The predictive values of ΔPP and static variables (right atrial pressure and pulmonary artery occlusion pressure) were evaluated through a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results. Thirty-four patients had characteristics consistent with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) and were ventilated with high levels of PEEP [10.0 (10.0-13.5)]. Nineteen patients were considered fluid responders. The right atrial pressure and pulmonary capillary occlusion pressure significantly increased, and ΔPP significantly decreased after volume expansion. The ΔPP performance [ROC curve area: 0.91 (0.82-1.0)] was better than that of the right atrial pressure [ROC curve area: 0.73 (0.59-0.90)] and pulmonary artery occlusion pressure [ROC curve area: 0.58 (0.40-0.76)]. The ROC curve analysis revealed that the best cut-off for ΔPP was 6.5%, with a sensitivity of 0.89, specificity of 0.90, positive predictive value of 0.89 and negative predictive value of 0.90.

Conclusions. Automatised ΔPP accurately predicted fluid responsiveness in septic patients ventilated with low tidal volumes.

Keywords: Fluid Therapy; Haemodynamics; Respiratory Distress Syndrome, Adult; Sepsis; Tidal Volume.

Introduction

After early sepsis resuscitation, excessive fluid administration may aggravate pulmonary oedema and prolong mechanical ventilation.¹ An accurate prediction of fluid responsiveness may prevent unnecessary fluid loading and detect patients who benefit from volume expansion.²

Previous studies demonstrated that pulse pressure variation (ΔPP) is an accurate predictor of fluid responsiveness during mechanical ventilation.^{3,4} Almost all patients in these trials were ventilated with tidal volumes (TV) of 8-10 ml.kg⁻¹.⁵ However, low TV ventilation is commonly used in patients with sepsis because sepsis predisposes patients to acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS).⁶ Ventilation with a low TV is usually considered a limitation for the assessment of functional haemodynamics.⁷ The rationale is that a low TV might be insufficient to produce a significant change in the intrathoracic pressure; therefore, ΔPP could indicate a non-responsive status even in “responders”.⁸

Previous clinical and experimental studies have conflicting results regarding the accuracy of ΔPP measured with a TV below 8 ml.kg⁻¹.⁹⁻¹² Furthermore, most studies calculated the ΔPP manually using a computer recording or paper print-out of the pressure curve, but this form of measurement has been criticised.¹³ Thus, the role of automatised ΔPP in this setting is of particular interest.

We designed a prospective study to evaluate the predictive value of automatised ΔPP for fluid responsiveness in patients with sepsis and low TV ventilation.

Methods

The institutional Research and Ethics Committee approved the study. The patients' closest relatives signed the informed consent form to allow the data collection.

This study was performed in a 14-bed mixed intensive care unit at a Brazilian teaching hospital. The inclusion criteria were as follows: age > 18 years, a diagnosis of severe sepsis or septic shock according to the criteria of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference,¹⁴ sedation and mechanical ventilation with a low TV (5.5–6.5 ml.kg⁻¹ of predicted body weight), instrumentation with indwelling radial or femoral artery and pulmonary artery catheters, a required fluid challenge (as determined by the attending physician), and a signed informed consent. We chose septic patients because they are usually monitored with pulmonary arterial catheter and respiratory dysfunction is often present leading to ventilation with low TV.

All patients were included after the first 6 hours of resuscitation as in this late phase fluid responsiveness assessment is more relevant.¹⁵ The absence of spontaneous respiratory movements was identified upon clinical examination, and the respiratory curves were examined using the ventilator and capnographic signal on the bedside monitor. Patients received neuromuscular blockade if needed.

The exclusion criteria were as follows: cardiac arrhythmias and previously known significant valvular disease or intracardiac shunt, acute bleeding (suspected or confirmed), air leakage through chest drains, an urgently required fluid challenge, abdominal compartment syndrome and pregnancy.

Baseline and sepsis-related characteristics, as well as the Acute Physiological and Chronic Health Evaluation (APACHE II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) severity scores, were collected at the patient's inclusion.

Study protocol

The selected patients were mechanically ventilated (Vela, Viasys, Palm Springs, CA, USA) using the volume-controlled mode; the patients' TV was adjusted to 6 ml.kg^{-1} (based on the patient's predicted body weight), with no changes in the other ventilatory parameters. The predicted body weight of male patients was calculated as equal to $50 + 0.91$ (centimeters of height - 152.4); that of female patients was calculated as equal to $45.5 + 0.91$ (centimeters of height - 152.4).¹⁶ The static compliance of the respiratory system was calculated as follows: tidal volume / (plateau pressure - positive end-expiratory pressure). The plateau pressure was measured after an inspiratory pause of 2 seconds.

Throughout the study period, the doses of the sedative, inotropic and vasopressor medications remained constant. Each patient was observed for 20 minutes before the fluid challenge to assure that there were no significant variations in haemodynamic parameters. If the heart rate, ΔPP , arterial blood pressure, right atrial pressure (RAP), pulmonary arterial occlusion pressure (PAOP) or cardiac output (CO) varied by more than 20% during this period of observation, the experiment was interrupted. At the end of 20 minutes (baseline), we obtained a complete set of haemodynamic and respiratory measurements, including arterial and mixed-venous blood gases, haemoglobin and arterial lactate levels. At this time, the ΔPP was measured in patients ventilated with a TV of 6 ml.kg^{-1} and was recorded as ΔPP_6 .

To assess the correlation and the agreement between the ΔPP measured during low TV ventilation (6 ml.kg^{-1}) and during "standard" TV ventilation (8 ml.kg^{-1}), we increased the TV to 8 ml.kg^{-1} of predicted body weight. After 5 minutes, the haemodynamic and respiratory measurements were repeated. The ΔPP measured at this time was recorded as ΔPP_8 . No fluids were given at this step.

After this manoeuvre, the patients were again ventilated with a TV of 6 ml.kg^{-1} and given a standardised fluid challenge with 7 ml.kg^{-1} (actual body weight) of hydroxyethyl

starch 130/0.4 (up to 500 ml), which was infused over 30 minutes. At the end of the fluid challenge, another set of haemodynamic and respiratory measurements was obtained.

Considering the CO obtained with a TV of 6 ml.kg⁻¹, we classified the patients into two groups according to their percent increase in CO in response to the fluid challenge. “Responders” had a CO increase of at least 15%, whereas “non-responders” had a CO increase of less than 15%.^{3 17} The cardiac output was determined by a semi-continuous thermodilution technique that considered the average value of four consecutive measurements from the STAT mode screen of the Vigilance® monitor (Edwards, Irvine, California, USA). The ΔPP was measured with a multiparameter bedside monitor (DX 2020, Dixtal, São Paulo, Brazil) using an automatic calculation and real-time monitoring of ΔPP. The monitor employs specific software allowing the recognition of respiratory cycles (capnographic signal) and the automatic calculation of ΔPP over each respiratory cycle. The mean value of ΔPP is calculated over three consecutive periods of ten respiratory cycles (from cycles 1 to 10, 2 to 11, and 3 to 12); the median value of this triple determination is displayed on the bedside monitor. This automatic real-time monitoring of ΔPP was validated previously in patients using TV of 8 ml.kg⁻¹ and a PEEP of 5 cm H₂O.¹⁸ All pressures were determined at the end-expiration with the zero reference level settled at 4th to 5th intercostal space along the mid-axillary line. The head of the bed was elevated at approximately 30°.

Statistical Analysis

Categorical variables were compared using Pearson chi-squared test. The distribution of continuous variables was assessed by a Shapiro-Wilk test, and variance homogeneity was assessed with a Bartlett test. The data that were normally distributed and had a homogenous variance were expressed by means ± standard deviations. Non-parametric variables were described as medians and interquartile ranges. The effects of intravascular volume expansion on haemodynamic variables were assessed using a Wilcoxon's rank-sum test or a paired t-test,

as appropriate. The haemodynamic variables before the fluid challenge in responders and non-responders were compared using the Mann-Whitney U-test or a t-test, as appropriate.

Changes in CO after the fluid challenge were expressed as percentages. The correlation between changes in CO and $\Delta PP6$ was assessed using the best curve estimation model. Receiver operator characteristic (ROC) curves were constructed to evaluate the capacity of $\Delta PP6$, PAOP and RAP to predict fluid responsiveness. The best cut-off values were calculated for all variables. A predefined subgroup analysis was performed according to driving pressure and PEEP levels. In this analysis, the median was the cut-off value, and ROC curves were constructed for each subgroup (patients with high- and low-driving pressure and PEEP). We compared the area under the ROC curves in each of these subgroups using an unpaired t-test.

To analyse whether changing the TV to 8 ml.kg^{-1} could accurately predict that a given patient would be fluid responsive while ventilated at 6 ml.kg^{-1} , a ROC curve was constructed for $\Delta PP8$ that considered the CO response obtained after the fluid challenge, which was conducted while the patient was ventilated at 6 ml.kg^{-1} . The best cut-off value was estimated. The percentage of correct classification of both $\Delta PP6$ and $\Delta PP8$ in a given patient was calculated, and the agreement between $\Delta PP6$ and $\Delta PP8$ were compared using a marginal homogeneity test.

SPSS version 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and GraphPad Prism version 4.0 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA) were used to conduct the statistical analysis. The results with p-values < 0.05 were considered significant.

Results

Forty patients were included from August 2007 to February 2009. Thirty-eight patients (95%) had septic shock. The lung was the most common site of infection. The main indications for fluid challenge were to reduce vasopressors (60%), hypotension (20%) and hyperlactataemia (12.5%). Six patients were not included because their arterial blood pressure varied more than 20% during the observation period. No patient had changes in cardiac output greater than 10% during this 20-minute period. The patient characteristics are available in Table 1.

Table 1. Patient characteristics.

Variable	Global
Number, n	40
Age (years)	60 (49 – 76)
Gender, male (%)	28 (70%)
Predicted body weight (Kg)	60.9 ± 9.5
APACHE II score	21 (15 – 25.5)
SOFA score	11 (8.5 – 12)
Septic shock, n (%)	38 (95%)
Source of infection	
Lungs, n (%)	14 (35%)
Intra-abdominal, n (%)	12 (30%)
Others, n (%)	7 (17.5%)
Not identified, n (%)	7 (17.5%)
Category, medical (%)	12 (30%)
Survivors (ICU), n (%)	15 (37.5%)

APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation; SOFA: sequential organ failure assessment score; ALI/ARDS: acute lung injury /acute respiratory distress syndrome; ICU: intensive care unit. Data are presented as the means ±SDs or medians (IQR: 25–75th percentile).

Thirty-four patients had characteristics consistent with ALI/ARDS.¹⁹ The median compliance and PaO₂/FiO₂ ratio of all patients were 31ml.cmH₂O (23.6–37.9) and 216.6 mmHg (156.5 – 306.9), respectively. The respiratory rates were 17.5 ± 1.9 cycles/minute, and the heart rate/respiratory rate (HR/RR) ratio was 6.0 (5.3-7.1). The median PEEP was 10 (10 – 13.5) cmH₂O. All patients were deeply sedated (Ramsay Sedation Scale: 6) and eight patients were paralyzed.

Twenty-one patients did not have a CO increase above 15% after the fluid challenge; among them, six presented with a decline in CO, with a maximum reduction of 7.02% (CO from 11.4 to 10.6). Nineteen patients showed an increased CO of 15% or more after the fluid challenge (47.5%); three of these patients had a high increase (> 50%). Age, gender, predicted body weight, the APACHE II score and SOFA score were similar between responders and non-responders (data not shown). The respiratory and haemodynamic variables are presented in Table 2.

Table 2. Respiratory and haemodynamic variables before and after fluid.

Variable	Responders (n=19)		Non responders (n=21)	
	Before fluid	After fluid	Before fluid	After fluid
ΔPP6 (%)	11.1 (9.3 – 18.0)	4.5 (2.5 – 7.1)*	3.5 (2.6 – 4.2)†	2.6 (1.2 – 3.6)*
ΔPP8 (%)	17.5 (12.7 – 24.9)	-	5.7 (4.4 – 8.5)†	-
HR (beats.min ⁻¹)	115.3 ± 17.6	113.5 ± 19.3	100.0 ± 25.0†	100.4 ± 23.1
MAP (mmHg)	69.4 ± 7.9	79.8 ± 11.4*	70.4 ± 5.9	78.3 ± 10.5*
PAP (mmHg)	28.9 ± 5.1	33.0 ± 6.1*	28.9 ± 4.9	34.1 ± 4.1*
RAP (mmHg)	10.7 ± 3.4	13.8 ± 3.3*	13.5 ± 2.6†	18.3 ± 2.5*
PAOP (mmHg)	10.6 ± 3.7	14.5 ± 3.1*	11.7 ± 3.5	16.7 ± 2.8*
CO (L.min ⁻¹)	6.1 ± 2.2	8.2 ± 2.6*	7.1 ± 2.6	7.3 ± 2.6
SvO ₂ (%)	72.0 (70.0- 75.5)	80.0 (68.0 – 83.3) *	71.4 (66.5 – 73.7)	67.9 (65.2 – 75.7)
Lactate (mg.dl ⁻¹)	16 (9 – 34)	15 (8 – 33)*	18 (11 – 30)	16 (10 – 27)
PEEP (cmH ₂ O)	10.0 (10.0 – 16.0)	-	12.0 (9.5 – 13.0)	-
PP (cmH ₂ O)	22.1 ± 4.4	22.8 ± 5.0	24.6 ± 4.7	25.1 ± 4.3*
Cstat (ml.cmH ₂ O ⁻¹)	33.9 ± 7.4	32.9 ± 8.0	29.3 ± 10.7	27.8 ± 9.3*
DP cmH ₂ O)	11.0 (9.0 – 13.0)	12.0 (9.0 – 14.0)	13.0 (10.5 – 17.5)†	13.0 (11.5 – 18.0)*
RR (cycles.min ⁻¹)	18 (16 – 18)	-	18.0 (17.0 – 20.0)	-
HR/RR	6.9 ± 1.2	6.7 ± 1.3	5.5 ± 1.2†	5.5 ± 1.1
PaO ₂ /FiO ₂ (kPa)	31.1 ± 10.3	37.9 ± 8.7	28.5 ± 10.6	29.4 ± 11.9

ΔPP6: pulse pressure variation (6 ml.kg⁻¹); ΔPP8: pulse pressure variation (8 ml.kg⁻¹); HR: heart rate; MAP: mean arterial pressure; PAP: mean pulmonary arterial pressure; RAP: right atrial pressure; CO: cardiac output; SvO₂: mixed venous oxygen saturation; PEEP: positive end-expiratory pressure; PP: plateau pressure; Cstat: static respiratory compliance; DP: driving pressure; RR: respiratory rate. Data are presented as the means (SD) or medians (IQR: 25–75th percentile).

*p <0.05 vs. baseline. † p <0.05 vs. “responders”.

The best model approach noted a significant cubic relationship between $\Delta PP6$ and changes in cardiac output after the fluid challenge ($r=0.71$) (Figure 1).

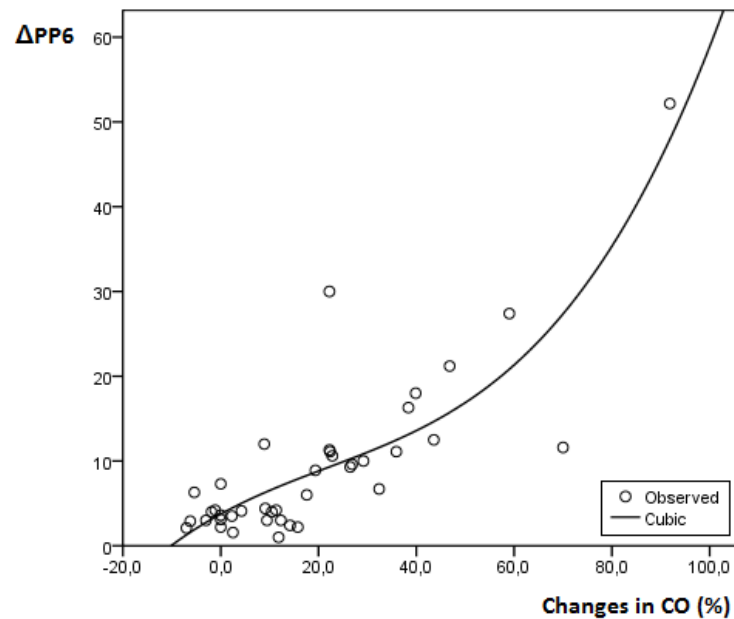


Figure 1. Curvilinear relationship between $\Delta PP6$ at baseline and changes in cardiac output after the fluid challenge. $\Delta PP6$: pulse pressure variation (6 ml.kg^{-1}); CO: cardiac output. R-squared: 0.71, $p < 0.001$.

Overall, the $\Delta PP6$ before the fluid loading was 6.1% (3.0% - 11.2%). As expected, static variables were poor predictors of fluid responsiveness. The areas under the ROC curve were 0.58 (0.40 – 0.76) and 0.73 (0.59 – 0.90), and the cut-off values were 11.8 mmHg and 12.5 mmHg for POAP and RAP, respectively. However, the area under the ROC curve for $\Delta PP6$ was 0.91 (0.82 – 1.0), demonstrating that this was a good parameter to predict fluid responsiveness (Figure 2). The best cut-off for $\Delta PP6$ was 6.5% with a sensitivity of 0.89, specificity of 0.90, positive predictive value of 0.89, negative predictive value of 0.90 and percentage of correct classification of 90%.

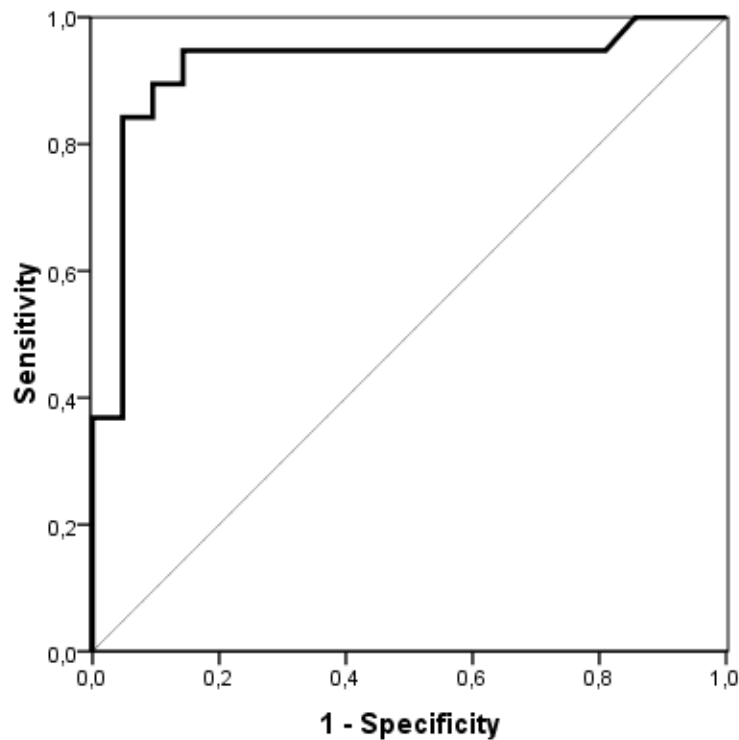


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve for Δ PP6. The ROC curve area was 0.91 ± 0.05 ($p < 0.001$).

The driving pressure and PEEP levels did not influence the areas under the ROC curves [0.94(0.86 – 1.0) and 0.91 (0.73 – 1.0), $p=0.64$, for lower and higher driving pressure subgroups and 0.99 (0.96 – 1.0) and 0.84 (0.62 – 1.0), $p=0.17$, for lower and higher PEEP levels subgroups].

The Δ PP increased in all patients after changing the TV to 8 ml.kg^{-1} of the predicted body weight, except in one patient who was non-responsive to the fluid challenge (Δ PP6: 4.1%, Δ PP8: 3.8%, CO variation: 4.2%). Overall, the Δ PP8 was 9.7% (5.6% - 17.2%). A significant linear correlation between Δ PP6 and Δ PP8 was also observed ($r=0.92$). The median difference between Δ PP6 and Δ PP8 was 3.9% (2.0% - 5.9%). The best cut-off for Δ PP8 was 12.3%, with a sensitivity of 0.80, specificity of 0.95, positive predictive value of 0.93 and

negative predictive value of 0.95 and percentage of correct classification of 87.5% to predict the fluid responsiveness under a TV of $6\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$. There were no statistically significant differences between the proportions of correct classification in the ΔPP8 and ΔPP6 groups ($p=0.65$).

Discussion

The main finding of this study was that automatized ΔPP is a reliable marker of fluid responsiveness in septic patients with ALI/ARDS ventilated with a low TV. A cut-off value of 6.5% may be applied to distinguish “responders” from “non-responders” in this scenario.

Ventilation with a low TV is usually considered a limitation for reliable analysis of respiratory changes in arterial pressure.⁷ However, the influence of a low TV on functional haemodynamic parameters is still a matter of debate.¹³ Previous studies in patients ventilated with a low TV demonstrated that the baseline ΔPP was significantly correlated with cardiac index changes in response to fluid loading, whereas neither baseline values of RAP nor PAOP revealed a significant correlation.^{20 21} The opposite has also been described, as studies examining the predictive value of ΔPP in patients suffering from various critical illnesses reported a low accuracy for ΔPP when the TV was less than 8 ml.kg⁻¹.^{9 22} These authors did not use a high and low TV for the same patient but rather analysed the patients at the TVs with which they were already being ventilated. Thus, patients in the lower TV subgroup (less than 8 ml.kg⁻¹) more often presented with ALI /ARDS. In these patients, other factors may also compromise the accuracy of the ΔPP rather than TV, such as an increased respiratory rate or the presence of pulmonary hypertension and/or right ventricular dysfunction.^{23 24} The differing cut-off values for ΔPP among these studies (5% to 12% in ARDS patients) reinforce this hypothesis.⁹⁻¹¹

In addition to the aforementioned factors, the reduction in functional residual capacity may contribute to the poor performance of ΔPP in patients with ALI/ARDS. The total lung volume of these patients is severely reduced when compared with normal subjects.²⁵ Wiklund *et al.* suggested in an animal study that ΔPP was a reliable indicator of severe hypovolaemia in pigs with healthy lungs regardless of the TV. In contrast, in pigs with an ARDS-like syndrome ventilated with a low TV and low PEEP, the ΔPP was not a good indicator of

hypovolaemia.²⁶ However, another animal study demonstrated that ΔPP was a good predictor of hypovolaemia in pigs with ALI ventilated with a low TV and elevated PEEP levels.¹² The poorest performance of the ΔPP in previous experimental and clinical studies may be partly attributed to the reduced PEEP levels, as an increase in the functional residual capacity is a desirable effect of PEEP. In a study involving patients with ARDS ventilated with a low TV ($6.4 \pm 0.7 \text{ ml.kg}^{-1}$) and high PEEP ($13.9 \pm 1.4 \text{ cmH}_2\text{O}$), the performance of ΔPP was better.¹¹ As suggested by the authors, high PEEP levels, by exaggerating the cyclic changes in pleural pressures, may reduce the disadvantageous effects of low TV in predicting fluid responsiveness. Thus, a possible explanation for the good performance of ΔPP_6 would be the higher PEEP levels used in our patients together with a lower respiratory frequency (Table 2). Although we were unable to corroborate this hypothesis in our subgroup analysis of PEEP levels, this could be only a consequence of the reduced number of individuals in the PEEP subgroups.

Another possible explanation for our results would be that, unlike previous studies, we used a multiparameter bedside monitor to automatically calculate the ΔPP . There are concerns regarding the manual ΔPP estimation used in the previous studies. First, small errors in the pressure measurements are more frequent when performed manually. Pulse pressure variation has a low amplitude; therefore, artefacts and noise errors are more common.¹³ Second, only three consecutive measurements are commonly averaged to determine the ΔPP . Kim *et al.* demonstrated that increasing the sampling duration to include more positive-pressure breaths increases the magnitude of the calculated ΔPP .²⁷ An automatised ΔPP has also been criticised, in part due to its lack of standardisation;²⁸ however, automatised ΔPP may represent an advance in clinical practice.^{13 28} This same automatised ΔPP algorithm was previously tested in two studies in patients during heart surgery and non-cardiac major surgery.^{18 29} The area under the ROC curve in one of these studies was 0.98 and the automated method had a

sensitivity of 97% and a specificity of 95% to predict fluid responsiveness.¹⁷ Other similar automated algorithms were validated in other studies.^{30 31}

We also demonstrated that the $\Delta PP6$ was highly correlated with the $\Delta PP8$. Interestingly, the cut-off of the $\Delta PP8$ (12.3%) to discriminate the “responders” from the “non-responders”, which was defined by the CO improvement while ventilated at a TV of 6 ml.kg⁻¹, was similar to the cut-off value found in previous studies that conducted a fluid challenge under a VT of 8 ml.kg⁻¹.⁵ Although an increase in TV would probably change the haemodynamic status (producing a leftward shift on the Frank Starling curve),³² we were able to demonstrate that, even under this potential interference, the $\Delta PP8$ with a cut-off of 12.3% could predict a fluid response when the patient is returned a TV of 6 ml.kg⁻¹. In other words, measuring the $\Delta PP6$ or increasing the TV to 8 ml.kg⁻¹ are reasonable strategies for a fluid response with a TV of 6 ml.kg⁻¹ in patients with ALI/ARDS.

Our study has several strengths. In contrast to others^{9 10 22}, we evaluated patients using a fixed TV. For a given volume status, a different TV will lead to different ΔPP values, regardless of fluid responsiveness.^{27 33} Therefore, the determination of a clinical cut-off point through ROC curve analyses may be imprecise when different TVs are used. We standardised the amount of fluid infused because 500 mL of fluid represents a different load in a 50-kg patient than in a 100-kg patient. We also standardised the TV measurement based on the predicted body weight according to gender and height, whereas some studies did not specify how the TV was estimated.⁹ All of these factors might have contributed to the improved $\Delta PP6$ accuracy in this study.

The main limitation of our study was the semi-continuous thermodilution technique for determining the CO. This method may underestimate the changes in cardiac output if it is measured immediately after the fluid infusion.³⁴ Although we waited five minutes after the fluid challenge to acquire the CO data, the results may be biased (i.e., borderline true

“responders” could be falsely classified as “non-responders”). However, we evaluated these data for all patients and concluded that only two patients had borderline changes in CO, using a 15% change in CO as a cut-off. We analysed the results by considering these two patients to be “responders” as well as excluding them from the analysis. In both situations, the results were maintained (data not shown). A cut off of 15% change in CO to differentiate “responders” from “non-responders” was used in our study rather than any other change. This cut-off has been generally adopted in similar studies of functional haemodynamic monitoring to suggest clinical significance.^{5 17}

Another potential limitation is that the automated ΔPP algorithm has never been studied at low TV. However, ventilation under low TV could lead to a decrease in pulse pressure. In this context, manual ΔPP calculation would be markedly affected by small errors in pressure measurements. This effect could be theoretically reduced during the automated measurement. Also, our study did not address how different ventilator variables influence ΔPP accuracy. Thus, this good performance of ΔPP_6 needs to be confirmed in a larger sample including patients with ARDS ventilated with different PEEP levels and respiratory rates. The essence of our findings is that there are factors other than TV that might interfere with the discriminative properties of ΔPP .

To conclude, our study evaluated septic patients with characteristics consistent with ALI/ARDS ventilated using protective strategies. Unlike previous studies, the accuracy of ΔPP was adequate in these patients when they were ventilated with a TV of 6 ml.Kg⁻¹. We demonstrate that automatised ΔPP is a useful predictor of fluid responsiveness in patients with characteristics similar to ours. A cut-off value of 6.5% may be applied to discriminate between the “responders” and “non-responders” in this scenario.

Declaration of conflicts of interest

None declared.

Funding

This work was fully supported by institutional funding.

Acknowledgments

We thank Isac Castro and Julia Fukushima for their support with the statistical analyses.

References

- 1- Michard F, Descorps-Declere A, Lopes M. Using pulse pressure variation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008; **36**: 2946-8
- 2- Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; **121**: 2000–8
- 3- 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
- 4- 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
- 5- 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
- 6- Matthay M, Zimmerman G, Esmon C, et al. Future research directions in acute lung injury: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**: 1027-35
- 7- Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005; **103**: 419–28
- 8- Pinsky MR. Using ventilation-induced aortic pressure and flow variation to diagnose preload responsiveness. *Intensive Care Med* 2004; **30**: 1008-10
- 9- De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent J. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005; **31**: 517-23

- 10- Lakhali K, Ehrmann S, Benzekri-Lefèvre D, et al. Respiratory pulse pressure variation fails to predict fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2011; **15**: R85
- 11- Huang C, Fu J, Hu H, et al. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2008; **36**: 2810-6
- 12- da Silva Ramos FJ, de Oliveira EM, Park M, Schettino GP, Azevedo LC. Heart-lung interactions with different ventilatory settings during acute lung injury and hypovolaemia: an experimental study. *Br J Anaesth* 2011; **106**: 394-402
- 13- Teboul J, Vieillard-Baron A. Clinical value of pulse pressure variations in ARDS. Still an unresolved issue? *Intensive Care Med* 2005; **31**: 499-500
- 14- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; **20**: 864-74
- 15- Monnet X, Teboul JL. Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2007; **13**: 549-53
- 16- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; **342**: 1301-8
- 17- Stetz CW, Miller RG, Kelly GE. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 1982; **126**:1001-4.
- 18- Auler JO, Galas F, Hajjar L, Santos L, Carvalho T, Michard F. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2008; **106**: 1201-6, table of contents

- 19- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994; **20**: 225-32
- 20- Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005; **22**: 658-65
- 21- Marx G, Cope T, McCrossan L, et al. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol* 2004; **21**: 132-8
- 22- Vallée F, Richard JC, Mari A, et al. Pulse pressure variations adjusted by alveolar driving pressure to assess fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2009; **35**: 1004-10
- 23- De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahimi F, Vincent JL. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology* 2009; **110**: 1092-7
- 24- Wyler von Ballmoos M, Takala J, Roeck M, et al. Pulse-pressure variation and hemodynamic response in patients with elevated pulmonary artery pressure: a clinical study. *Crit Care* 2010; **14**: R111
- 25- Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**: 1644-55
- 26- Wiklund CU, Morel DR, Orbring-Wiklund H, et al. Influence of tidal volume on pulse pressure variations in hypovolemic ventilated pigs with acute respiratory distress-like syndrome. *Anesthesiology* 2010; **113**: 630-8
- 27- Kim H, Pinsky M. Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Crit Care Med* 2008; **36**: 2858-62

- 28- Perel A. Automated assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2008; **106**: 1031-3
- 29- Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007; **11**: R100
- 30- Cannesson M, Sliker J, Desebbe O, et al. The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg* 2008; **106**: 1195–200, table of contents
- 31- Derichard A, Robin E, Tavernier B, et al. Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2009; **103**: 678–84
- 32- Michard F, Teboul JL, Richard C. Influence of tidal volume on stroke volume variation. Does it really matter? *Intensive Care Med* 2003; **29**: 1613
- 33- Charron C, Fessenmeyer C, Cosson C, et al. The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients. *Anesth Analg* 2006; **102**: 1511-7
- 34- Critchley LA, Lee A, Ho AM. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesth Analg* 2010; **111**: 1180-92

5. CONCLUSÕES

O Δ PP automatizado tem boa acurácia para prever resposta a infusão de fluidos em pacientes com sepse grave ventilados com baixos volumes correntes.

Não foi possível associar o grau de acurácia do Δ PP em relação ao nível de PEEP utilizada, a *driving pressure* ou a complacência do sistema respiratório.

O valor preditivo do Δ PP medido após manobra de elevação transitória do volume corrente para 8 ml/Kg é também adequado.

6. REFERÊNCIAS

1. Sevransky J, Levy M, Marini J. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(11 Suppl):S548-53. PubMed PMID: 15542963. eng.
2. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006 Jun;354(24):2564-75. PubMed PMID: 16714767. eng.
3. Vincent J, Sakr Y, Sprung C, Ranieri V, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):344-53. PubMed PMID: 16424713. eng.
4. Murakawa K, Kobayashi A. Effects of vasopressors on renal tissue gas tensions during hemorrhagic shock in dogs. *Crit Care Med.* 1988;16(8):789-92.
5. Michard F, Descorps-Declere A, Lopes M. Using pulse pressure variation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008 Oct;36(10):2946-8. PubMed PMID: 18812805. eng.
6. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002 Jun;121(6):2000-8. PubMed PMID: 12065368. Epub 2002/06/18. eng.
7. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* 2004 Mar;32(3):691-9. PubMed PMID: 15090949. eng.
8. Mohamed ZU, Mullenheim JW. Predicting fluid responsiveness. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2012 (2): 15-19
9. Pinsky MR, Teboul JL. Assessment of indices of preload and volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care.* 2005 Jun;11(3):235-9. PubMed PMID: 15928472. eng.
10. Renner J, Gruenewald M, Brand P, Steinfath M, Scholz J, Lutter G, et al. Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Oct;21(5):650-4. PubMed PMID: 17905268. eng.
11. Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD. The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg.* 2000 Feb;90(2):351-5. PubMed PMID: 10648320. eng.

12. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest*. 2001 Mar;119(3):867-73. PubMed PMID: 11243970. eng.
13. Wagner JG, Leatherman JW. Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest*. 1998 Apr;113(4):1048-54. PubMed PMID: 9554646. eng.
14. Monnet X, Teboul JL. Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Oct;13(5):549-53. PubMed PMID: 17762234. eng.
15. Cavallaro F, Sandroni C, Antonelli M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva Anesthesiol*. 2008 Apr;74(4):123-35. PubMed PMID: 18212731. eng.
16. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*. 1998 Dec;89(6):1313-21. PubMed PMID: 9856704. eng.
17. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med*. 2003 May;31(5):1399-404. PubMed PMID: 12771609. eng.
18. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest*. 2001 Mar;119(3):867-73. PubMed PMID: 11243970. Epub 2001/03/13. eng.
19. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2005 Sep;31(9):1195-201. PubMed PMID: 16059723. eng.
20. Feissel M, Badie J, Merlani PG, Faller JP, Bendjelid K. Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Crit Care Med*. 2005 Nov;33(11):2534-9. PubMed PMID: 16276164. eng.
21. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, Hayon J, Ricôme JL, Jardin F, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*. 2004;30(9):1740-6.
22. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*. 2004;30(9):1734-9.
23. Magder S, Lagonidis D. Effectiveness of albumin versus normal saline as a test of volume responsiveness in post-cardiac surgery patients. *J Crit Care*. 1999;14(4):164-71

24. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1402-7.
25. 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(6):R195.
26. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, 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 Jul;162(1):134-8. PubMed PMID: 10903232. Epub 2000/07/21. eng.
27. Auler JO, Galas F, Hajjar L, Santos L, Carvalho T, Michard F. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2008 Apr;106(4):1201-6, table of contents. PubMed PMID: 18349193. eng.
28. Belloni L, Pisano A, Natale A, Piccirillo MR, Piazza L, Ismeno G, et al. Assessment of fluid-responsiveness parameters for off-pump coronary artery bypass surgery: a comparison among LiDCO, transesophageal echocardiography, and pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008 Apr;22(2):243-8. PubMed PMID: 18375327. eng.
29. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2008 Dec;101(6):761-8. PubMed PMID: 18852114. eng.
30. Cannesson M, Attof Y, Rosamel P, Desebbe O, Joseph P, Metton O, et al. Respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude to predict fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesiology.* 2007 Jun;106(6):1105-11. PubMed PMID: 17525584. eng.
31. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, 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. *Br J Anaesth.* 2008 Aug;101(2):200-6. PubMed PMID: 18522935. eng.
32. Cannesson M, Sliker J, Desebbe O, Bauer C, Chiari P, Hénaine R, et al. The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg.* 2008 Apr;106(4):1195-200, table of contents. PubMed PMID: 18349192. eng.

33. Charron C, Fessenmeyer C, Cosson C, Mazoit JX, Hebert JL, Benhamou D, et al. The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients. *Anesth Analg*. 2006 May;102(5):1511-7. PubMed PMID: 16632835. eng.
34. Feissel M, Badie J, Merlani PG, Faller JP, Bendjelid K. Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Crit Care Med*. 2005 Nov;33(11):2534-9. PubMed PMID: 16276164. eng.
35. Hofer CK, Müller SM, Furrer L, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*. 2005 Aug;128(2):848-54. PubMed PMID: 16100177. eng.
36. Hofer CK, Senn A, Weibel L, Zollinger A. Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system. *Crit Care*. 2008;12(3):R82. PubMed PMID: 18570641. Pubmed Central PMCID: PMC2481481. eng.
37. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2004 Nov;126(5):1563-8. PubMed PMID: 15539728. eng.
38. Lee JH, Kim JT, Yoon SZ, Lim YJ, Jeon Y, Bahk JH, et al. Evaluation of corrected flow time in oesophageal Doppler as a predictor of fluid responsiveness. *Br J Anaesth*. 2007 Sep;99(3):343-8. PubMed PMID: 17621598. eng.
39. Natalini G, Rosano A, Taranto M, Faggian B, Vittorielli E, Bernardini A. Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: a clinical trial. *Anesth Analg*. 2006 Dec;103(6):1478-84. PubMed PMID: 17122227. eng.
40. 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 Dec;95(6):746-55. PubMed PMID: 16286349. eng.
41. Solus-Biguenet H, Fleyfel M, Tavernier B, Kipnis E, Onimus J, Robin E, et al. Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery. *Br J Anaesth*. 2006 Dec;97(6):808-16. PubMed PMID: 16980709. eng.
42. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2005 Sep;22(9):658-65. PubMed PMID: 16163911. eng.
43. Wyffels PA, Durnez PJ, Helderweirt J, Stockman WM, De Kegel D. Ventilation-induced plethysmographic variations predict fluid responsiveness in ventilated postoperative

- cardiac surgery patients. *Anesth Analg.* 2007 Aug;105(2):448-52. PubMed PMID: 17646504. eng.
44. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Jan;143(1):19-24. PubMed PMID: 1986678. eng.
45. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Effects of positive end-expiratory pressure on the canine venous return curve. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Jul;146(1):4-10. PubMed PMID: 1626812. eng.
46. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, Veit F, Schwarz S, Fitzgerald RD. Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol.* 2000 Mar;88(3):926-32. PubMed PMID: 10710387. eng.
47. Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F. Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiology.* 2001 Nov;95(5):1083-8. PubMed PMID: 11684975. eng.
48. Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, Jardin F. Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol.* 1999 Nov;87(5):1644-50. PubMed PMID: 10562603. eng.
49. Reuter DA, Goepfert MS, Goresch T, Schmoeckel M, Kilger E, Goetz AE. Assessing fluid responsiveness during open chest conditions. *Br J Anaesth.* 2005 Mar;94(3):318-23. PubMed PMID: 15591333. eng.
50. Sander M, Spies CD, Berger K, Grubitzsch H, Foer A, Krämer M, et al. Prediction of volume response under open-chest conditions during coronary artery bypass surgery. *Crit Care.* 2007;11(6):R121. PubMed PMID: 18034888. Pubmed Central PMCID: PMC2246213. eng.
51. Pinsky MR, Matuschak GM, Klain M. Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol.* 1985 Apr;58(4):1189-98. PubMed PMID: 3988674. eng.
52. Pinsky MR. The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med.* 1997 May;23(5):493-503. PubMed PMID: 9201520. eng.
53. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 2005 Aug;103(2):419-28; quiz 49-5. PubMed PMID: 16052125. eng.
54. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1301-8. PubMed PMID: 10793162.

55. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008 Jan;34(1):17-60. PubMed PMID: 18058085. Epub 2007/12/07. eng.
56. Pinsky MR. Using ventilation-induced aortic pressure and flow variation to diagnose preload responsiveness. *Intensive Care Med.* 2004 Jun;30(6):1008-10. PubMed PMID: 15007547. eng.
57. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):1. PubMed PMID: 21906322. Pubmed Central PMCID: PMC3159904. eng.
58. Teboul J, Vieillard-Baron A. Clinical value of pulse pressure variations in ARDS. Still an unresolved issue? *Intensive Care Med.* 2005 Apr;31(4):499-500. PubMed PMID: 15742174. eng.
59. Auler JO, Galas F, Hajjar L, Santos L, Carvalho T, Michard F. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2008 Apr;106(4):1201-6, table of contents. PubMed PMID: 18349193. eng.
60. Cannesson M, Sliker J, Desebbe O, Bauer C, Chiari P, Hénaïne R, et al. The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg.* 2008 Apr;106(4):1195-200, table of contents. PubMed PMID: 18349192. eng.
61. Derichard A, Robin E, Tavernier B, Costecalde M, Fleyfel M, Onimus J, et al. Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2009 Nov;103(5):678-84. PubMed PMID: 19797246. eng.
62. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1402-7. PubMed PMID: 16540963. Epub 2006/03/17. eng.
63. Perner A, Faber T. Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Oct;50(9):1068-73. Epub 2006 Aug 25.
64. Heenen S, De Backer D, Vincent JL. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care.* 2006;10(4):R102. PubMed PMID: 16846530. Pubmed Central PMCID: PMC1750965. eng.
65. Wyler von Ballmoos M, Takala J, Roeck M, Porta F, Tueller D, Ganter CC, et al. Pulse-pressure variation and hemodynamic response in patients with elevated pulmonary artery

- pressure: a clinical study. *Crit Care*. 2010;14(3):R111. PubMed PMID: 20540730. Pubmed Central PMCID: PMC2911757. Eng
66. Daudel F, Tüller D, Krähenbühl S, Jakob SM, Takala J. Pulse pressure variation and volume responsiveness during acutely increased pulmonary artery pressure: an experimental study. *Crit Care*. 2010;14(3):R122. PubMed PMID: 20576099. Pubmed Central PMCID: PMC2911770. eng.
 67. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahimi F, Vincent JL. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):1092-7. PubMed PMID: 19352152. eng.
 68. Kim H, Pinsky M. Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Crit Care Med*. 2008 Oct;36(10):2858-62. PubMed PMID: 18766112. Pubmed Central PMCID: PMC2922911. eng.
 69. Charron C, Fessenmeyer C, Cosson C, Mazoit J, Hebert J, Benhamou D, et al. The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients. *Anesth Analg*. 2006 May;102(5):1511-7. PubMed PMID: 16632835. eng.
 70. Wiklund CU, Morel DR, Orbring-Wiklund H, Romand JA, Piriou V, Teboul JL, et al. Influence of tidal volume on pulse pressure variations in hypovolemic ventilated pigs with acute respiratory distress-like syndrome. *Anesthesiology*. 2010 Sep;113(3):630-8. PubMed PMID: 20693877. eng.
 71. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2003 Mar;29(3):476-80. PubMed PMID: 12579420. eng.
 72. Vieillard-Baron A: Pulse Pressure Variation in Managing Fluid Requirement: Beware The Pitfalls. In *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. 1st edition. Edited by Vincent JL. Springer, Heidelberg 2006; 185-91.
 73. Michard F, Teboul JL, Richard C. Influence of tidal volume on stroke volume variation. Does it really matter? *Intensive Care Med*. 2003 Sep;29(9):1613. PubMed PMID: 12904854. eng.
 74. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):935-9. PubMed PMID: 10051276. eng.
 75. Rex S, Brose S, Metzelder S, Hüneke R, Schälte G, Autschbach R, et al. Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2004 Dec;93(6):782-8. PubMed PMID: 15465840. eng.



76. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 Sep;22(9):658-65. PubMed PMID: 16163911. eng.
77. X Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa S, et al. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol.* 2004 Feb;21(2):132-8. PubMed PMID: 14977345. eng.
78. 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 Apr;31(4):517-23. PubMed PMID: 15754196. eng.
79. Vallée F, Richard JC, Mari A, Gallas T, Arsac E, Verlaan PS, et al. Pulse pressure variations adjusted by alveolar driving pressure to assess fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 2009 Jun;35(6):1004-10. PubMed PMID: 19347330. eng.
80. Muller L, Louart G, Bousquet PJ, Candela D, Zoric L, de La Coussaye JE, et al. The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 2010 Mar;36(3):496-503. PubMed PMID: 19847400. eng.
81. Huang C, Fu J, Hu H, Kao K, Chen N, Hsieh M, et al. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 2008 Oct;36(10):2810-6. PubMed PMID: 18766099. eng.
82. Vistisen ST, Larsson A. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 2009 Jun;37(6):2146. PubMed PMID: 19448491. eng.
83. Payen D, Vallée F, Mari A, Richard JC, De Backer D. Can pulse pressure variations really better predict fluid responsiveness than static indices of preload in patients with acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):1178. PubMed PMID: 19237964. eng.
84. Journois D, Squara P. Back to "belief-based medicine" because of receiver operating characteristic curves? *Crit Care Med.* 2009 Apr;37(4):1532-3. PubMed PMID: 19318859. eng.
85. Lakhali K, Ehrmann S, Benzekri-Lefèvre D, Runge I, Legras A, Dequin PF, et al. Respiratory pulse pressure variation fails to predict fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2011;15(2):R85. PubMed PMID: 21385348. eng.
86. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Bourdarias JP. Influence of lung and chest wall compliances on transmission of airway pressure to the pleural space in critically ill patients. *Chest.* 1985 Nov;88(5):653-8. PubMed PMID: 3902386. eng.

87. Romand JA, Shi W, Pinsky MR. Cardiopulmonary effects of positive pressure ventilation during acute lung injury. *Chest*. 1995 Oct;108(4):1041-8. PubMed PMID: 7555117. eng.
88. Lefrant JY, De Backer D. Can we use pulse pressure variations to predict fluid responsiveness in patients with ARDS? *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):966-8. PubMed PMID: 19347329. eng.
89. Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. Ability of respiratory pulse pressure variation to predict fluid responsiveness in ARDS: still an unanswered question? *Crit Care*. 2011;15(3):432; author reply PubMed PMID: 21672281. Pubmed Central PMCID: PMC3218976. eng.

7. APÊNDICE

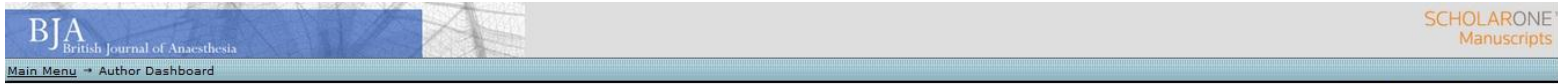
O trabalho desenvolvido na tese era originalmente parte de um projeto maior que objetivava relacionar à resposta a infusão de fluidos com a perfusão tecidual. Esse projeto está em fase de adaptação para ser retomado.

Cópia do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP.

	<small>Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina</small>	<small>Comitê de Ética em Pesquisa Hospital São Paulo</small>
São Paulo, 2 de agosto de 2012		
CEP Nº 1554/06 CONEP Nº:		
Ilmo(a) Sr(a)		
Pesquisador(a): FLÁVIO GERALDO REZENDE DE FREITAS		
Disciplina/Departamento: Anestesiologia/Cirurgia		
Título do estudo: Relação entre parâmetros de perfusão tecidual e variação de pressão de pulso		
Prezado(a) Pesquisador(a),		
O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU E APROVOU o(a) Solicitação de mudança do título do estudo, de: "Relação entre parâmetros de perfusão tecidual e variação de pressão de pulso", para: "Valor preditivo da variação de pressão de pulso em pacientes sépticos ventilados com estratégia protetora na ventilação mecânica" do projeto de pesquisa acima referenciado.		
Atenciosamente,		
		
Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo		
Página 1 de 1		
<small>Rua Botucatu, 572 - 1o andar - CEP 04023-062 - São Paulo/Brasil</small>		

8. ANEXO

Comprovante de aceitação do artigo



Dashboard

- To submit a new manuscript, click on the "Submit a Manuscript" link below.
- Clicking on the various manuscript status links under "My Manuscripts" will display a list of all the manuscripts in that status at the bottom of the screen.
- To continue a submission already in progress, click the "Continue Submission" link in the "Unsubmitted Manuscripts" list.

My Manuscripts	Author Resources										
<ul style="list-style-type: none"> 0 Unsubmitted Manuscripts 0 Revised Manuscripts in Draft 0 Submitted Manuscripts 3 Manuscripts with Decisions 0 Manuscripts I Have Co-Authored 0 Withdrawn Manuscripts 0 Invited Manuscripts 	<p>Click here to submit a new manuscript</p> <p>This section lists the subjects of the five most recent e-mails that have been sent to you regarding your submission(s). To view an e-mail, click on the link. To delete an e-mail from this list, click the delete link.</p> <table border="0"> <tr> <td>British Journal of Anaesthesia - Manuscript BJA-2012-00262-RM039.R2 (27-Jul-2012)</td> <td style="text-align: right;">Delete</td> </tr> <tr> <td>BJA-2012-00262-RM039.R2 (21-Jun-2012)</td> <td style="text-align: right;">Delete</td> </tr> <tr> <td>BJA-2012-00262-RM039.R2 (21-Jun-2012)</td> <td style="text-align: right;">Delete</td> </tr> <tr> <td>British Journal of Anaesthesia - BJA-2012-00262-RM039.R1 (13-Jun-2012)</td> <td style="text-align: right;">Delete</td> </tr> <tr> <td>BJA-2012-00262-RM039.R1 (10-May-2012)</td> <td style="text-align: right;">Delete</td> </tr> </table>	British Journal of Anaesthesia - Manuscript BJA-2012-00262-RM039.R2 (27-Jul-2012)	Delete	BJA-2012-00262-RM039.R2 (21-Jun-2012)	Delete	BJA-2012-00262-RM039.R2 (21-Jun-2012)	Delete	British Journal of Anaesthesia - BJA-2012-00262-RM039.R1 (13-Jun-2012)	Delete	BJA-2012-00262-RM039.R1 (10-May-2012)	Delete
British Journal of Anaesthesia - Manuscript BJA-2012-00262-RM039.R2 (27-Jul-2012)	Delete										
BJA-2012-00262-RM039.R2 (21-Jun-2012)	Delete										
BJA-2012-00262-RM039.R2 (21-Jun-2012)	Delete										
British Journal of Anaesthesia - BJA-2012-00262-RM039.R1 (13-Jun-2012)	Delete										
BJA-2012-00262-RM039.R1 (10-May-2012)	Delete										

Manuscripts with Decisions

Manuscript ID	Manuscript Title	Date Submitted	Date Decided	Status	Actions
BJA-2012-00262-RM039.R2	Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies [View Submission]	21-Jun-2012	27-Jul-2012	ED: Mahajan, RP * Accept (27-Jul-2012) * Awaiting Production Checklist view decision letter	
BJA-2012-00262-RM039.R1	Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies [View Submission]	10-May-2012	13-Jun-2012	ED: Mahajan, RP * Minor Revision (13-Jun-2012) * a revision has been submitted view decision letter	a revision has been submitted (BJA-2012-00262-RM039.R2)
BJA-2012-00262-RM039	Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies [View Submission]	18-Mar-2012	05-Apr-2012	ED: Mahajan, RP * Major Revision (05-Apr-2012) * a revision has been submitted view decision letter	a revision has been submitted (BJA-2012-00262-RM039.R1)

[top](#)