

Sanderland José Tavares Gurgel

**Revisão sistemática dos marcadores de
otimização da perfusão tecidual em ensaios
clínicos aleatórios de cirurgias de alto risco**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, para obtenção do título de Mestre em Anestesiologia.

Orientador:

Prof.Livre-Docente Paulo do Nascimento
Junior

Botucatu – SP
2010

Ficha catalográfica

'A minha esposa e companheira Ana Cristina, sem a qual não estaria terminando mais esse projeto. Aos meus filhos Beatriz, Sofia e João Pedro, por me proporcionarem o orgulho de existir. Aos meus pais José Gurgel e Maria Clionei, por me educarem nos melhores valores que uma pessoa pode ter. E, acima de tudo 'a DEUS, por ter me dado o dom da vida!

'A minha Profa. Yara Marcondes Machado Castiglia, carinho e eterna admiração!!!!

Ao Prof. Livre-Docente Paulo do Nascimento Junior, por acreditar em mim desde que eu era residente e me orientar em mais esse projeto!

Agradecimentos:

Agradeço a todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização desta pesquisa e em particular:

Ao Departamento de Anestesiologia da FMB-UNESP, pelo apoio em todas as etapas da minha vida profissional e agora no mestrado.

Aos funcionários Danilo Claudio Godoy, Joana Jacirene Costa Teixeira e Sônia Maria Martins da Silva, da secretaria do Departamento de Anestesiologia da FMB-UNESP, pelo apoio e ajuda.

À Neli Aparecida Pavan, da secretaria do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da FMB-UNESP, pelo auxílio e apoio em todas as etapas, não sei o que seria do meu projeto sem a sua ajuda!!!!.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, especialmente Dr. Ivan Dias Fernandes Pereira, anesthesiologista e companheiro de viagem; e Dr. Otávio Celeste Mangili.

A **CNPq** pela concessão de Bolsa de Mestrado.

*“O estabelecimento de um problema é
muito mais essencial do que a sua real
solução...”*

Albert Einstein

Gurgel S J T. Revisão sistemática dos marcadores de otimização da perfusão tecidual em ensaios clínicos aleatórios de cirurgias de alto risco. Botucatu, 2008, 163 p. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Resumo:

Justificativa e Objetivos - Pacientes cirúrgicos com reserva orgânica limitada são considerados de alto risco e possuem uma taxa de mortalidade maior do que a esperada, necessitando, portanto, de um protocolo de controle hemodinâmico peroperatório mais rigoroso, no sentido de impedir situações de hipoperfusão tissular. O objetivo desta dissertação é rever de maneira sistemática, os estudos clínicos aleatórios controlados que utilizaram algum tipo de protocolo de otimização hemodinâmica da perfusão tissular em pacientes cirúrgicos com alto risco para complicações no pós-operatório.

Método – Foi realizada uma busca computadorizada nas bases de dados da MEDLINE, EMBASE, LILACS, COCHRANE, utilizando o cruzamento de termos médicos, e recuperado estudos clínicos aleatórios controlados, de pacientes cirúrgicos submetidos de maneira controlada, a algum tipo de protocolo de otimização hemodinâmica peroperatória com objetivo de reduzir taxa de mortalidade, número de disfunções orgânicas e dias de internação hospitalar, sendo realizada uma metanálise dos resultados obtidos.

Resultados – Foram recuperados 31 estudos clínicos, cuja metanálise global demonstrou uma redução estatisticamente significativa no odds ratio para taxa

de mortalidade (odds ratio de 0,71 com 95% de intervalo de confiança entre 0,58-0,87), no número de pacientes com disfunções orgânicas no pós-operatório (odds ratio de 0,64 com 95% de intervalo de confiança entre 0,57-0,73) e no tempo de internação hospitalar (diferença de médias de -1,06 com 95% de intervalo de confiança entre -1,19/-0,93). Ficando mais evidente nos estudos com taxa de mortalidade maior que 20%. Houve um benefício estatisticamente significativo na redução da taxa de mortalidade com a utilização do cateter da artéria pulmonar para aferição do débito cardíaco (odds ratio de 0,71 com 95% de intervalo de confiança entre 0,57-0,89) e utilização das variáveis derivadas do transporte e consumo de oxigênio (odds ratio de 0,75 com 95% de intervalo de confiança entre 0,60-0,94). Embora haja uma tendência na redução da taxa de mortalidade com a utilização da saturação venosa de oxigênio e do lactato, não houve diferença estatística significativa.

Conclusões – Existe um real benefício na utilização precoce em pacientes de alto risco cirúrgico, de uma otimização hemodinâmica peroperatória que utilize o cateter da artéria pulmonar e as variáveis derivadas do transporte e consumo de oxigênio. Existe a necessidade de realização de mais estudos clínicos aleatórios controlados para comprovar estatisticamente a tendência de redução da taxa de mortalidade com a utilização da saturação venosa de oxigênio e do lactato como objetivos de otimização hemodinâmica em pacientes cirúrgicos de alto risco.

UNITERMOS – Otimização hemodinâmica; Fluidoterapia; hipoperfusão tissular; Cirurgia de Alto Risco; Metanálise

Gurgel SJT. Systematic revision of the markers of optimization of the perfusion tissue in random clinical studies of surgeries of high risk. Botucatu, 2008,163 p. Thesis (Master's program in Anesthesiology) –School of Medicine, São Paulo State of University “Júlio de Mesquita Filho” at Botucatu.

Abstract:

Background and Objectives – Surgical patient with limited organic reserve are considered of high risk and possess a rate of larger mortality than the expected, needing, therefore, of a protocol of control hemodynamic more rigorous , in the sense of impeding situations of hypoperfusion tissue in the peroperative period. The objective of this dissertation is to review in a systematic way, the random clinical studies controlled that used some type of protocol of hemodynamic optimization of the perfusion tissue in patient surgical with high risk for complications in the postoperative one.

Methods – A computerized search was accomplished in the bases of data of MEDLINE, BASE, LILACS, COCHRANE, using the crossing of medical terms, and recovered random clinical studies controlled of patient surgical submitted in the some type of protocol of hemodynamic optimization in the preoperative period with objective of reducing mortality rate, number of organic dysfunctions and length of hospital stay, being accomplished a meta-analysis of the obtained results.

Results – 31 clinical studies were recovered, whose global meta-analyses demonstrated a reduction significant in the odds ratio for mortality rate (odds ratio of 0,71 with 95% of confidence interval among 0,58-087), in the number of patients with organic dysfunctions in the postoperative (odds ratio of 0,64 with 95% of confidence interval among 0,57-073) and in the length of hospital stay (it differentiates of averages of -1,06 with 95% of confidence interval among -1,19 /-093), being more evident in the studies with rate of larger mortality than 20%. There was a benefit significant in the reduction of the mortality rate with the use of the catheter of the lung artery for gauging of the heart debit (odds ratio of 0,71 with 95% of trust interval among 0,57-089) and use of the derived variables of the transport and consumption of oxygen (odds ratio of 0,75 with 95% of confidence interval among 0,60-094). Although there is a tendency in the reduction of the mortality rate with the use of the venous saturation of oxygen and of the lactato, there was not significant statistical difference.

Conclusions – A real benefit exists in the precocious use in patient of high surgical risk, of a hemodynamic optimization in the peroperative period that uses the catheter of the lung artery and the derived variables of the transport and consumption of oxygen. There is the need of accomplishment of more random clinical studies controlled to prove with significant statistics the tendency of reduction of the mortality rate with the use of the venous saturation of oxygen and of the lactato as objectives of hemodynamic optimization in surgical patients of high risk

KEY WORDS – Hemodynamic optimization; Fluid therapy; Tissue hypoperfusion; High risk surgery; Meta-analyses

Lista de figuras

Figura 1: Seqüência de classificação dos estudos identificados.....	28
Figura 2: Fluxograma da estratégia da revisão sistemática.....	31
Figura 3: Gráfico em funil e demonstração de sua interpretação.....	36
Figura 4: Fluxograma da realização da revisão sistemática.....	38
Figura 5: Estudos excluídos.....	40
Figura 6: Estudos incluídos.....	41
Figura 7: Mortalidade do grupo controle nos estudos incluídos	42
Figura 8: Distribuição dos tipos de cirurgias nos estudos incluídos.....	43
Figura 9: Distribuição percentual da forma de aferição do débito cardíaco nos estudos incluídos.....	44
Figura 10 Distribuição conforme a pontuação da avaliação metodológica dos estudos incluídos.....	45

Lista de abreviaturas:

UTI = Unidade de Terapia Intensiva

IC = Índice Cardíaco

IDO2 = Índice de transporte de oxigênio

IVO2 = Índice de Consumo de oxigênio

TE = Taxa de Extração de Oxigênio

SVO2 = Saturação Venosa Mista de Oxigênio

SVCO2 = Saturação venosa Central de Oxigênio

Lista de Símbolos

$p < 0.05$ = estatisticamente significativo

$p > 0,05$ = não significativo estatisticamente

% = por cento

Sumário:

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. OBJETIVO.....	24
3. METODOLOGIA.....	26
3.1 Métodos.....	27
3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	29
3.3 Localização dos estudos.....	30
3.3.1 Fontes dos estudos.....	32
3.3.2 Estratégias de busca para as bases de dados eletrônicas.....	32
3.3.3 Seleção dos estudos clínicos aleatorizados.....	34
3.3.4 Análise e apresentação dos resultados.....	34
4. RESULTADOS.....	37
Resultados em gráficos de metanálise.....	46 – 91
5. DISCUSSÃO.....	92
5.1 Discussão da metodologia.....	96
5.1.1 Formulação da pergunta.....	97
5.1.2 Localização e seleção dos estudos.....	97
5.1.3 Avaliação crítica dos estudos incluídos.....	98
5.1.4 Coleta de dados.....	99
5.2 Discussão da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	101
5.3 Características dos estudos incluídos.....	102
5.4 Determinação do débito cardíaco através do cateter da artéria pulmonar.....	105
5.5 Perfis das variáveis de perfusão tecidual.....	107

5.5.1 Variáveis globais de perfusão tecidual.....	110
5.5.2 Débito de oxigênio.....	111
5.5.3 Oximetria venosa.....	121
5.5.4 Lactato sérico.....	130
6. CONCLUSÃO.....	136
7. REFERÊNCIAS.....	139
8. ANEXOS.....	157

INTRODUÇÃO

1- Introdução

A busca pela diminuição dos riscos e morbidades associados ao ato anestésico-cirúrgico tem sido uma constante, levando ao aparecimento de várias terapias multimodais perioperatórias, baseadas na melhor evidência atual, no sentido de melhorar esses resultados (Kehlet and Wilmore 2008).

Mesmo assim, com base na literatura médica, ainda é possível observar que em determinados subgrupos de indivíduos que se submetem aos procedimentos cirúrgicos, existe uma taxa de mortalidade maior do que a esperada de 2% (Boyd 2003).

Um estudo considerando 83 958 atos cirúrgicos, em um período de dois anos, com indivíduos cuja média de idade foi 60 anos, demonstrou uma taxa de mortalidade de 3,1% e uma taxa de complicação maior de 17% (Khuri, Daley et al. 1995).

Em uma revisão de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, mostrou-se que existe uma maior mortalidade nas cirurgias de urgência (30%) que nas admissões eletivas (5%), nos portadores de uma classificação do estado físico ASA igual ou superior a 3 (27%) do que nos menores de 3 (8%) e nas cirurgias de maior porte (25%) em relação às de menor porte (10%), relacionando claramente a reserva orgânica fisiológica

limitada e o porte cirúrgico, como fatores importantes em discriminar os pacientes com maior risco de mortalidade após cirurgias (Edwards, Seymour et al. 1996) .

A necessidade de urgência na realização do ato cirúrgico também é um fator de grande influência no resultado. Em cirurgias colo-retais a taxa de mortalidade foi maior quando os pacientes foram operados em caráter de urgência ou emergência do que eletivamente (21,7% e 7,6% respectivamente), (Mella, Biffin et al. 1997); já em laparotomias de urgência ou emergência a taxa de mortalidade alcançou 44% (Cook and Day 1998).

Com relação à mortalidade cirúrgica pós-operatória diretamente relacionada às condições médicas do paciente, um estudo envolvendo uma coorte de 108 878 pacientes demonstrou uma taxa de mortalidade total de 2,2%, que variou em relação às doenças coexistentes como doenças isquêmicas do coração (7%), insuficiência cardíaca (15,8%), diabetes (5,7%), (Fowkes, Lunn et al. 1982) .

Recentemente, foram publicados dados de procedimentos cirúrgicos realizados em 94 instituições de saúde do Reino Unido, no período de janeiro de 1999 até outubro de 2004. Dos 4 117 727 procedimentos cirúrgicos, 2 893 432 foram eletivos (12 704 mortes; 0,44%), e 1 224 295 foram procedimentos de urgência ou emergência (63 340 mortes; 5,4%). Uma população de 51 924 pacientes de alto risco para complicações foi identificada

(63 340 mortes; 12,3%), destes, pouco mais de 15% foram admitidos em unidade de terapia intensiva, sugerindo uma inabilidade em discriminar esses pacientes que são responsáveis por mais de 80% das mortes no pós-operatório e que pudessem se beneficiar de um tratamento mais otimizado (Pearse, Harrison et al. 2006).

Story (2008) publicou um artigo de revisão sobre os fatores de risco para complicações pós-operatórias em pacientes idosos, demonstrando uma taxa de mortalidade em pacientes acima de 70 anos de 6%, com um aumento de 10% para cada ano acima dos 70, tendo como principais fatores associados, o estado físico no pré-operatório e complicações no pós-operatório, particularmente disfunção renal e síndrome de resposta inflamatória sistêmica, internação em unidade de terapia intensiva não planejada e necessidade de vasopressores ou inotrópicos sendo estes últimos associados com 50% de mortalidade em pacientes acima de 80 anos (Story 2008).

O fato é que os pacientes que tem um risco aumentado de complicações durante o período perioperatório são idosos, com limitação da sua reserva orgânica, possuem doenças coexistentes graves e se apresentam na maioria das vezes em circunstâncias de urgência ou emergência, possuindo uma taxa de mortalidade mais alta que a população em geral. Raramente estas mortes ocorrem no período intra-operatório, na realidade elas acontecem em dias ou mesmo em semanas de pós-operatório tendo como denominador

comum a disfunção múltipla de órgãos – DMOS (Shoemaker, Appel et al. 1990).

Embora a causa deste quadro permaneça, de certa forma, obscura, um estado de perfusão tissular inadequado parece ser o fator crucial para o desenvolvimento da falência orgânica (Shoemaker, Appel et al. 1990). Portanto, ainda que exista uma preponderância na literatura a respeito da identificação do risco de um evento cardíaco no pós-operatório ser a causa básica da alta taxa de mortalidade, isso pode não ser conveniente para a maioria dos pacientes de alto risco cirúrgico que morre muito mais de disfunção de múltiplos órgãos do que de uma causa cardíaca distinta (Boyd and Jackson 2005).

Uma série de fatores pode agir independentemente ou em combinação, para deflagrar o início da disfunção orgânica no período Perioperatório, sendo um deles as alterações de fluxo na microcirculação, onde a privação celular de oxigênio levará em última análise, à disfunção mitocondrial irreversível e morte, que associada a uma limitação orgânica já presente, contribuirão para o aumento da taxa de morbimortalidade (Boyd and Bennett 1999).

Com a introdução na prática clínica de um cateter com balão na ponta que podia ser locado com segurança na circulação pulmonar, uma série de medidas de pressão, volume e bioquímicas passaram a ser

passíveis de serem obtidas. Entre elas, chama a atenção o fato de podermos ter à beira do leito: a medida do débito cardíaco (DC), do transporte de oxigênio (DO₂), consumo de oxigênio (VO₂), taxa de extração de oxigênio, saturação da hemoglobina no sangue venoso misto (SVO₂), dentre outras (Swan, Ganz et al. 1970), permitiu que modelos hemodinâmicos fossem construídos em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia (Shoemaker, Wo et al. 1999), discriminando a hemodinâmica entre os sobreviventes e os não sobreviventes (Shoemaker, Montgomery et al. 1973); (Shoemaker, Thangathurai et al. 1999). Esses estudos hemodinâmicos se estenderam aos pacientes: em uso de drogas inotrópicas e/ou vasoativas (Shoemaker, Appel et al. 1989), com síndrome da angústia respiratória do adulto (Appel and Shoemaker 1992), com um componente inflamatório sistêmico importante (Shoemaker, Appel et al. 1993), em trauma (Creamer, Edwards et al. 1990; Bishop, Shoemaker et al. 1993), no choque cardiogênico (Creamer, Edwards et al. 1990), e outras condições clínicas em pacientes graves (Hankeln, Senker et al. 1987; Hankeln, Gronemeyer et al. 1991; Hayes, Yau et al. 1993).

Esses estudos observacionais demonstraram que os sobreviventes apresentavam valores de índice cardíaco (IC), transporte de oxigênio (DO₂) e consumo de oxigênio (VO₂) maiores que os não sobreviventes, tanto após cirurgias cardíacas (Boyd, Tremblay et al. 1959), quanto em cirurgias não cardíacas (Shoemaker, Montgomery et al. 1973), sendo estas variáveis superiores aos sinais vitais comumente monitorados como: frequência cardíaca, temperatura, pressão venosa central e

hemoglobina, em discriminar gravidade durante o período cirúrgico em pacientes de alto risco (Shoemaker, Appel et al. 1993). Com isso criou-se estratégias cujo principal objetivo de tratamento foi atingir valores supra-fisiológicos de débito cardíaco, transporte e consumo de oxigênio, em um esforço para corrigir a hipoperfusão tissular e diminuir a taxa de mortalidade tanto em pacientes de alto risco submetidos a procedimentos de grande porte, quanto em outras situações clínicas, não relacionadas diretamente a atos cirúrgicos (Heyland, Cook et al. 1996).

Uma revisão recente com 21 estudos sobre otimização hemodinâmica em pacientes de alto risco demonstrou um benefício apenas quando foi realizada antes do desenvolvimento de disfunções orgânicas e naqueles estudos com taxa de mortalidade do grupo controle acima de 20% (Kern and Shoemaker 2002).

OBJETIVOS

2- Objetivos

Embora pareça simples pensar que os pacientes com hipoperfusão tissular devam ser otimizados, existem algumas questões ainda não respondidas totalmente sobre essa abordagem. Assim, os objetivos dessa revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios controlados focados na otimização hemodinâmica de pacientes de alto risco no período perioperatório foram:

- 1- Rever a qualidade metodológica destes;
- 2- Definir a forma de avaliação do débito cardíaco;
- 3- Determinar o perfil como objetivos de otimização hemodinâmica em pacientes cirúrgicos de alto risco, dos seguintes marcadores de perfusão tissular globais: Variáveis derivadas de oxigenação (transporte e consumo de oxigênio; saturação venosa de oxigênio) e lactato sérico;
- 4- Metanálise determinando o real benefício dessa abordagem terapêutica em pacientes cirúrgicos de alto risco;

METODOLOGIA

3.1- MÉTODOS

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela colaboração Cochrane, sendo assim, uma revisão sistemática com metanálises de ensaios clínicos aleatorizados, controlados, em que pacientes com reserva orgânica fisiológica limitada foram submetidos a algum tipo de protocolo de otimização hemodinâmica, comparados aos pacientes que tiveram cuidados padrões, no período peroperatório de cirurgias, com grande potencial para altas taxas de mortalidade ou morbidade.

Para tanto, foi realizado uma estratégia de identificação e seleção conforme a figura 1:

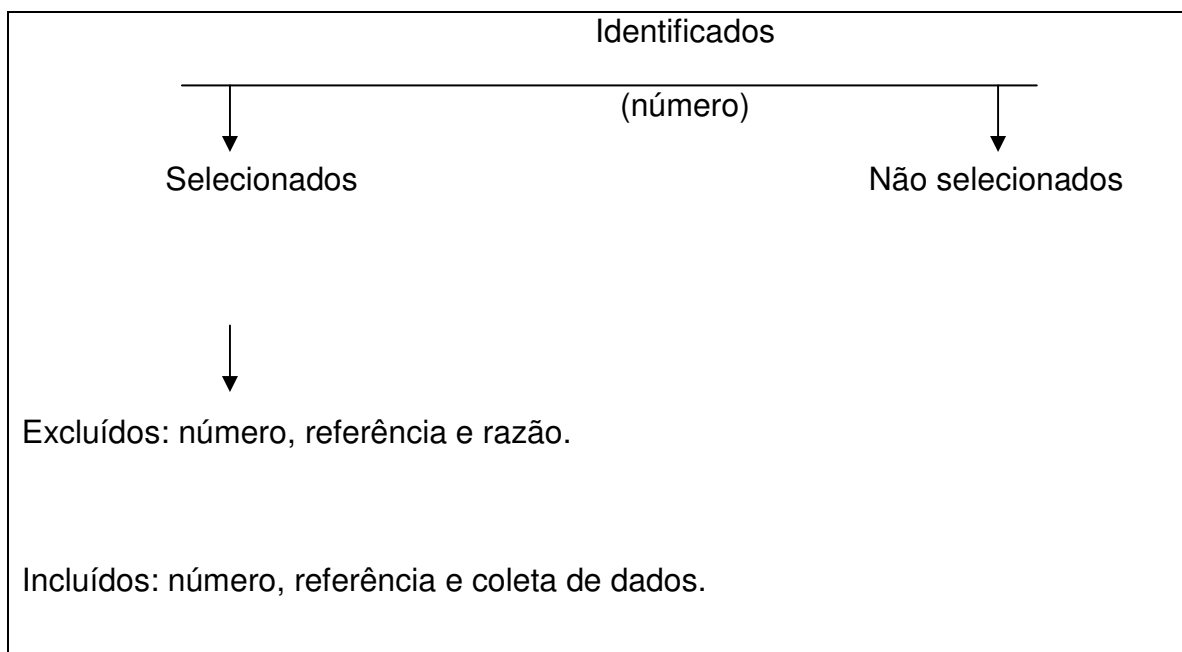


Figura 1- Seqüência de classificação dos estudos identificados

a) Estudos identificados: São todos os estudos identificados por busca manual e eletrônica, sendo registrado o número e a fonte destes estudos;

b) Estudos não selecionados: são todos os estudos identificados que claramente não preenchem os critérios de inclusão. Sendo citado apenas o número;

c) Estudos selecionados: todos aqueles estudos identificados que aparentemente preenchem os critérios de inclusão. Neste caso o artigo será lido na íntegra para determinar se o estudo preenche ou não tais critérios;

d) Estudos excluídos: são os estudos selecionados que, após avaliação do texto completo, claramente não preenchem os critérios de inclusão da revisão sistemática. Será descrita a razão para exclusão de cada estudo em particular;

e) Estudos Incluídos: São todos os estudos selecionados que, após a avaliação do texto completo, preenchem todos os critérios de inclusão na revisão sistemática.

3.2- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão seguem o seguinte protocolo:

- a) Estudos clínicos aleatorizados, controlados, mascarados ou não;
- b) População estudada composta por adultos acima de 18 anos, submetidos à cirurgia de grande porte e com grande expectativa de complicações no pós-operatório;
- c) Presença de um protocolo bem definido de otimização hemodinâmica, composto por infusão perioperatória de líquidos, drogas vasoativas e/ou inotrópicas com objetivo terapêutico bem discriminado;
- d) Presença de um grupo controle para comparação dos desfechos clínicos;
- e) Apresentar como desfechos clínicos: taxa de mortalidade, tempo de internação hospitalar e número de pacientes com disfunções orgânicas no período de pós-operatório.

Foram excluídos da amostra os estudos que, além de não apresentarem os devidos critérios de inclusão, possuísem no seu critério de alocação, pacientes com sepse grave ou choque séptico ou com alguma disfunção orgânica desde o início de seu protocolo.

3.3- LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Com base em um fluxograma estruturado, foi criada uma coleção de estudos para serem avaliados (ver figura 2).

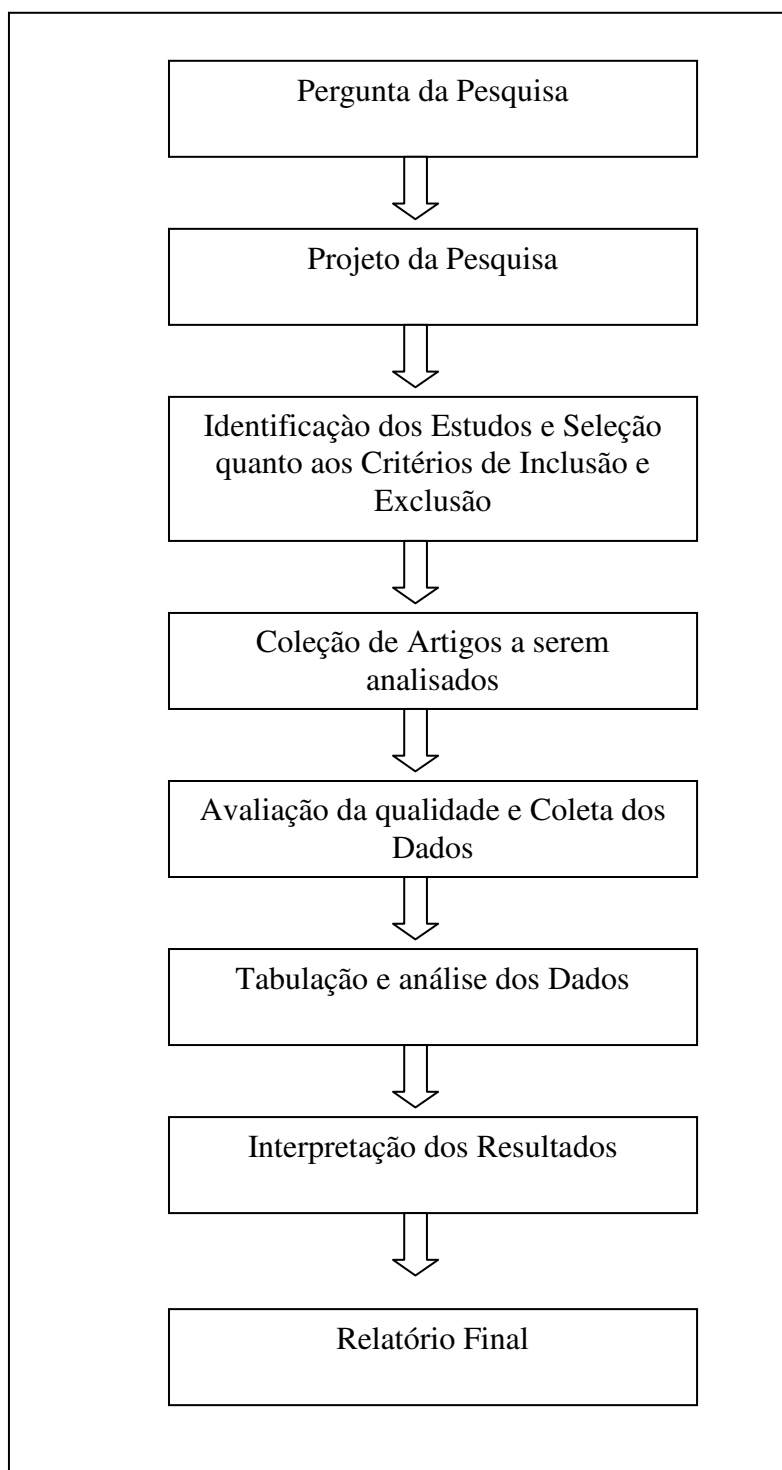


Figura 2- Fluxograma da estratégia da revisão sistemática

3.3.1 FONTES DOS ESTUDOS

As bases de dados utilizadas para recuperação dos estudos (restringindo aos estudos publicados em língua inglesa) foram: EMBASE, LILACS, MEDLINE, Colaboração Cochrane, limitando ao mês de maio de 2008.

3.3.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA AS BASES DE DADOS ELETRÔNICAS

Primeiramente o seguinte cruzamento de termos médicos foi realizado na tentativa de recuperação apenas dos estudos clínicos aleatórios em pacientes cirúrgicos, gerando um total de 427 548 referências:

Search (surgery or high-risk patients or postoperative period or peroperative period or trauma or shock or burns or critical care or intensive care) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) Limits: Humans, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

A seguir, um segundo cruzamento foi feito com objetivo de obter ensaios clínicos aleatórios que tivessem algum tipo de intervenção hemodinâmica no seu desenho, sendo recuperado um total de 45,102 referências:

Search (endpoint or optimization or goals or goal-direct therapy or hemodynamics or tissue oxygenation or hemodynamic optimization or physiologic monitoring or circulatory failure or global tissue hypoxia or multiple organ failure or multiple organ dysfunction or hypoperfusion) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
Limits: Humans, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

Finalmente com o cruzamento entre as referências recuperadas nas etapas anteriores, criou-se um universo de 24 218 publicações, as quais foram exaustivamente cruzadas com os seguintes termos médicos:

oxygen delivery or oxygen transport or oxygen consumption or cardiac output or dobutamine or fluid therapy

lactate or lactic acid or blood lactate

svo2 or svco2 or central venous oxygen saturation or mixed venous oxygen saturation or central venous saturation or mixed venous blood or arterial blood or central venous or oximetry

As sintaxes forma alteradas para cada base de dados pesquisada.

Assim, esta estratégia de busca de ensaios clínicos aleatórios identificou um total de 4 606 citações a serem analisadas.

3.3.3- SELEÇÃO DOS ESTUDOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS

Utilizando um formulário padronizado (Anexo 1), verificou-se os critérios de inclusão e exclusão em cada um dos estudos selecionados, sendo excluídos os que não os preenchessem.

Os artigos incluídos foram analisados através de um segundo formulário padronizado (Anexo 2), quanto à qualidade metodológica, sendo dado uma determinada pontuação para cada critério previamente estabelecido. Em seguida seus dados referentes aos participantes, intervenções hemodinâmicas e desfechos clínicos sendo coletados, através de um terceiro formulário padronizado (Anexo 3) .

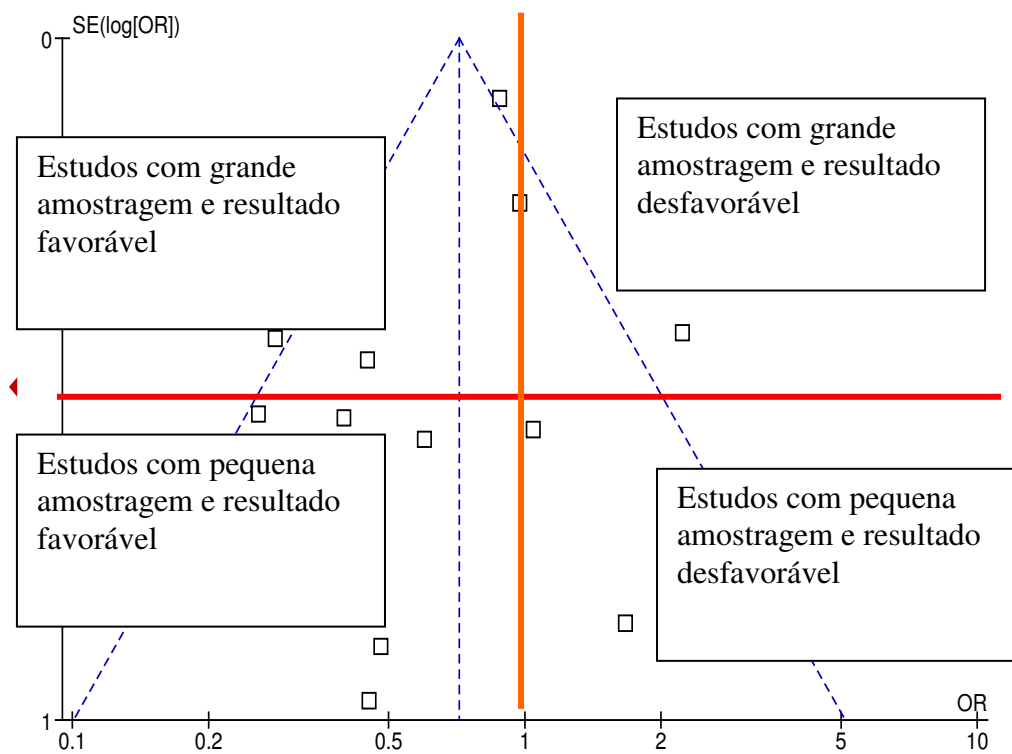
3.3.4- ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Para a análise estatística, foi utilizado o módulo Metaview do programa de computador Review Manager 5.0 (RevMan ®, 2008) produzido pela Colaboração Cochrane. Foi utilizado o método da razão de chances (odds ratio) com intervalo de confiança de 95%, com modelo de efeito fixo, na elaboração da estimativa-sumário para as variáveis dicotômicas. Quanto as variáveis contínuas, foi calculada a diferença de médias ponderadas com intervalo de confiança de 95%. Utilizou-se o teste Z para o efeito total, com $p < 0,05$ para rejeitar a hipótese nula.

Utilizou-se como teste de homogeneidade o teste de qui-quadrado com um valor P , onde $P > 0,05$ se aceita que os estudos sejam homogêneos, e $P < 0,05$ pressupõe que os achados são heterogêneos. Calculou-se também, o teste de I^2 para heterogeneidade aonde valores entre 0 e 30% pouca importância quanto à heterogeneidade; 31 – 50% moderada importância; 51 – 75% substancial importância; 76 – 100% considerável importância.

Para avaliar o viés de publicação, estimou-se a magnitude do seu potencial, através da distribuição dos estudos na curva em funil e sua posterior análise visual com uma interpretação da mesma, no final da figura.

Figura3 Gráfico em funil e demonstração de sua interpretação



RESULTADOS

4- RESULTADOS

O número dos estudos identificados em cada fonte está na figura 3, sendo a data da última busca na literatura setembro de 2009.

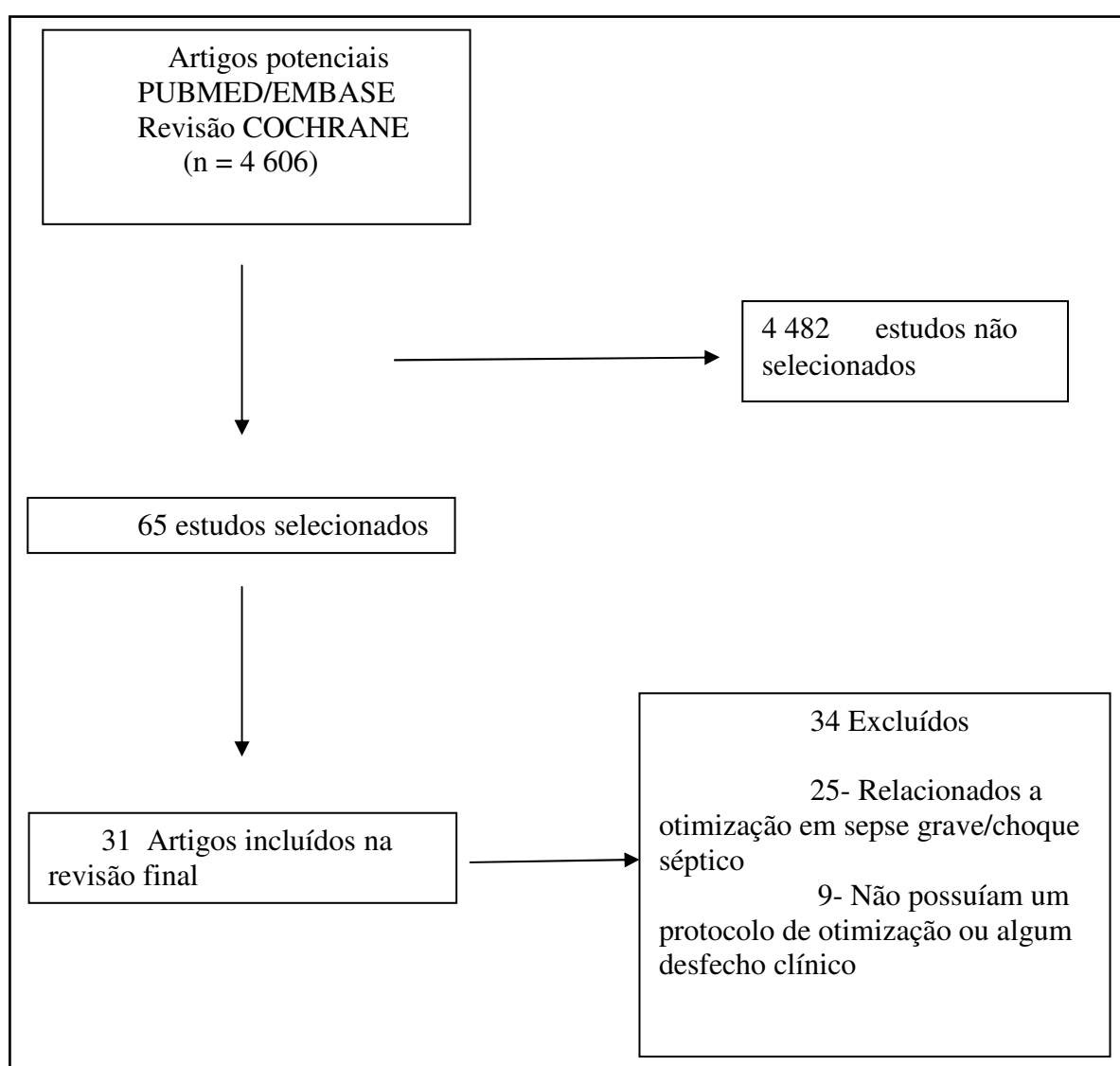


Figura 4- fluxograma da realização da revisão sistemática

34 estudos foram excluídos devido aos seguintes critérios:

Quanto à população alvo: protocolo permitiu a inclusão de pacientes clínicos, portadores de disfunção orgânica prévia ou sepse grave/choque séptico;

Quanto à intervenção: protocolo sem uma intervenção bem definida de otimização hemodinâmica;

Quanto ao grupo controle: ausência de um grupo para comparação de desfecho clínico;

Quanto ao desfecho clínico: ausência de medidas de taxa de mortalidade, dias de internação hospitalar, número de disfunções orgânicas;

Figura 5 – Estudos excluídos

Estudo	Ano de publicação
Alia et al.	1999
Ananne et al.	2007
Bams et al.	1999
Berendes et al.	1997
Bollaert et al.	1990
Byer et al.	1999
Chang et al.	1997
De Hert et al.	2007
Durham et al.	1996
Feneck et al.	2001
Gatinnoni et al.	1995
Goepfert et al.	2007
Gomersall et al.	2000
Hayes et al.	1994
Ivatury et al.	1995
Kumar et al.	2008
Lebuffe et al.	1999
Lebuffe et al.	2002
Levy et al.	1997
Levy et al.	1999
Lin et al.	2006
Mackay et al.	2006
Marik et al.	1997
Martin et al.	1993
Rhodes et al.	1999
Rivers et al.	2001
Seguin et al.	2002
Seguin et al.	2006
Silva et al.	2004
Tuchschmidt et al.	1992
Wheeler et al.	2006
Yu et al.	2007
Yu et al.	1998

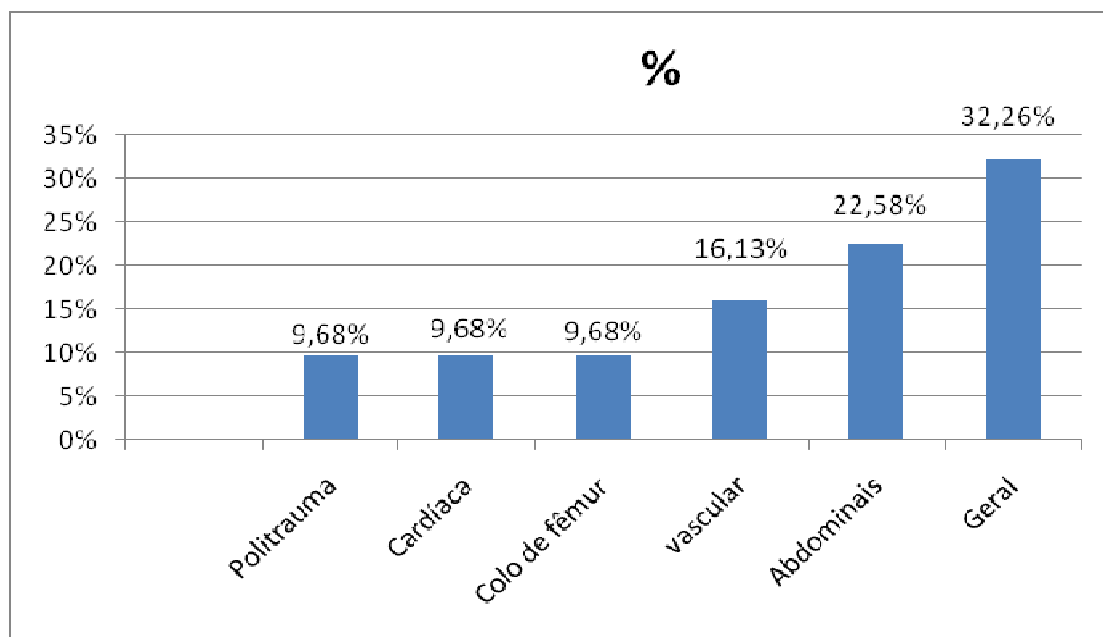
Figura 6 – Estudos incluídos

Estudo; Ano de publicação	Tipo de cirurgia
BENDER et al., 1997	VASCULAR ELETIVA
BERLAUK et al., 1991	VASCULAR PERIFÉRICA
BISHOP et al., 1995	CIRURGIA GERAL
BOLDT et al., 1998	CIRURGIA PANCREÁTICA
BONAZZI et al., 2002	VASCULAR AORTICA INFRARENAL
BOYD et al., 1993	CIRURGIA GERAL
CHYTRA et al., 2007	CIRÚRGICOS TRAUMATIZADOS
CONWAY et al., 2002	GASTROINTESTINAL
DONATI et al., 2007	GASTROINTESTINAL
FLEMING et al., 1992	CIRÚRGICOS TRAUMATIZADOS
GAN et al., 2002	CIRURGIA GERAL
KAPOOR et al., 2008	CIRURGIA CARDÍACA
LOBO et al., 2000	CIRURGIA GERAL
LOBO et al., 2006	CIRURGIA GERAL
LOPES et al., 2007	CIRURGIA GERAL
MYTHEN et al., 1995	CIRURGIA CARDÍACA
PEARSE et al., 2005	CIRURGIA GERAL
POLONEN et al., 2000	CIRURGIA CARDÍACA
SANDHAM et al., 2003	CIRURGIA GERAL
SHOEMACKER et al., 1988	CIRURGIA GERAL
SCHULTZ et al., 1985	FRATURA DE COLO DE FÊMUR
SINCLAIR et al., 1997	FRATURA DE COLO DE FÊMUR
STONE et al., 2003	CIRURGIAS ABDOMINAIS GRANDES
TAKALA et al., 2000	CIRURGIAS ABDOMINAIS GRANDES
UENO et al., 1998	CIRURGIA HEPÁTICA ELETIVA
VALENTINE et al., 1997	CIRURGIA DE AORTA
VELMAHOS et al., 2000	CIRÚRGICOS TRAUMATIZADOS
VENN et al., 2002	FRATURA DE COLO DE FÊMUR
WAKELING et al., 2005	CIRURGIAS ABDOMINAIS GRANDES
WILSON et al., 1999	CIRURGIA GERAL
ZIEGLER et al., 1997	VASCULAR PERIFÉRICA

Figura 7 – Mortalidade do grupo controle dos estudos incluídos

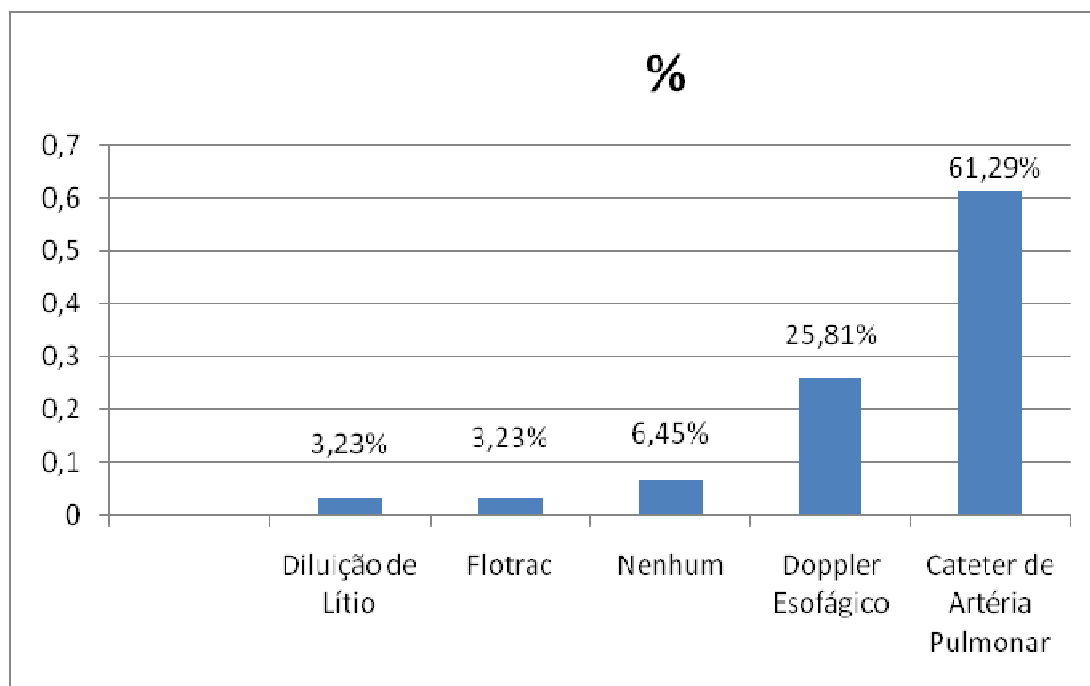
TRABALHOS	Mortalidade do grupo controle dos estudos incluídos %
BONAZZI et al., 2002	0,00%
GAN et al., 2002	0,00%
KAPOOR et al., 2008	0,00%
WAKELING et al., 2005	1,56%
VALENTINE et al., 1997	1,67%
BENDER et al., 1997	1,89%
DONATI et al., 2007	2,99%
POLONEN et al., 2000	3,05%
MYTHEN et al., 1995	3,33%
CONWAY et al., 2002	3,57%
STONE et al., 2003	4,00%
ZIEGLER et al., 1997	5,00%
VENN et al., 2002	6,90%
SANDHAM et al., 2003	7,72%
BERLAUK et al., 1991	9,52%
SINCLAIR et al., 1997	10,00%
UENO et al., 1998	11,11%
VELMAHOS et al., 2000	11,43%
BOLDT et al., 1998	13,33%
PEARSE et al., 2005	15,00%
TAKALA et al., 2000	15,71%
WILSON et al. 1999	17,39%
CHYTRA et al., 2007	21,95%
BOYD et al., 1993	22,22%
LOBO et al., 2006	28,00%
SCHULTZ et al., 1985	28,57%
LOPES et al., 2007	31,25%
SHOEMACKER et al., 1988	33,33%
BISHOP et al., 1995	36,92%
FLEMING et al., 1992	44,12%
LOBO et al., 2000	50,00%

Figura 8 – Distribuição dos tipos de cirurgias nos estudos incluídos.



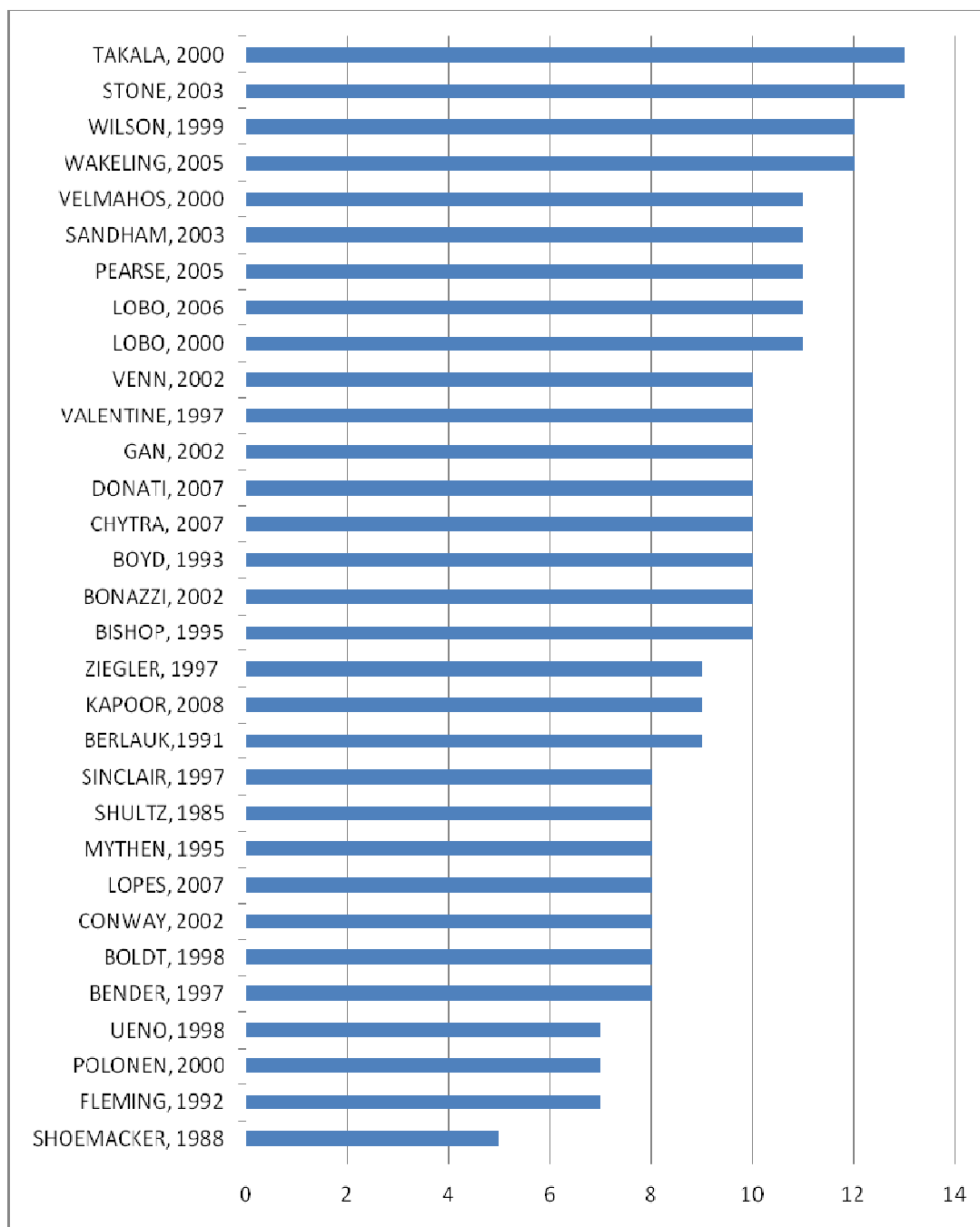
Tipo de Cirurgia	n = 31	%
Politrauma	3	9,68%
Cardíaca	3	9,68%
Colo de fêmur	3	9,68%
Vascular	5	16,13%
Abdominais	7	22,58%
Geral	10	32,26%

Figura 9 – Distribuição percentual da forma de aferição do Débito Cardíaco nos estudos incluídos.



Forma de aferição do Débito Cardíaco	n = 31	%
Diluição de Lítio	1	3,23%
Flotrac	1	3,23%
Nenhum	2	6,45%
Doppler Esofágico	8	25,81%
Cateter de Artéria Pulmonar	19	61,29%

Figura 10. Distribuição conforme a pontuação da avaliação metodológica dos estudos incluídos.

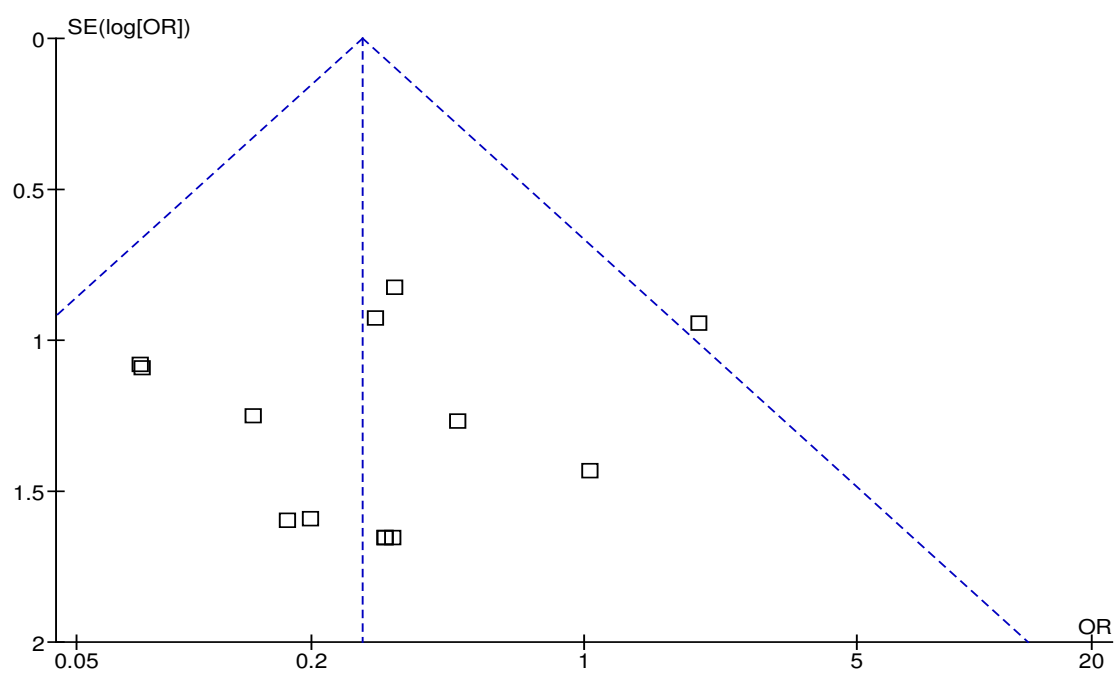


Média: 9,48 que é 59,27% da pontuação total de 16

Mediana: 9

Moda: 10

GRÁFICO 1- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado Mortalidade nos estudos de otimização hemodinâmica com pontuação metodológica entre 0 e 9

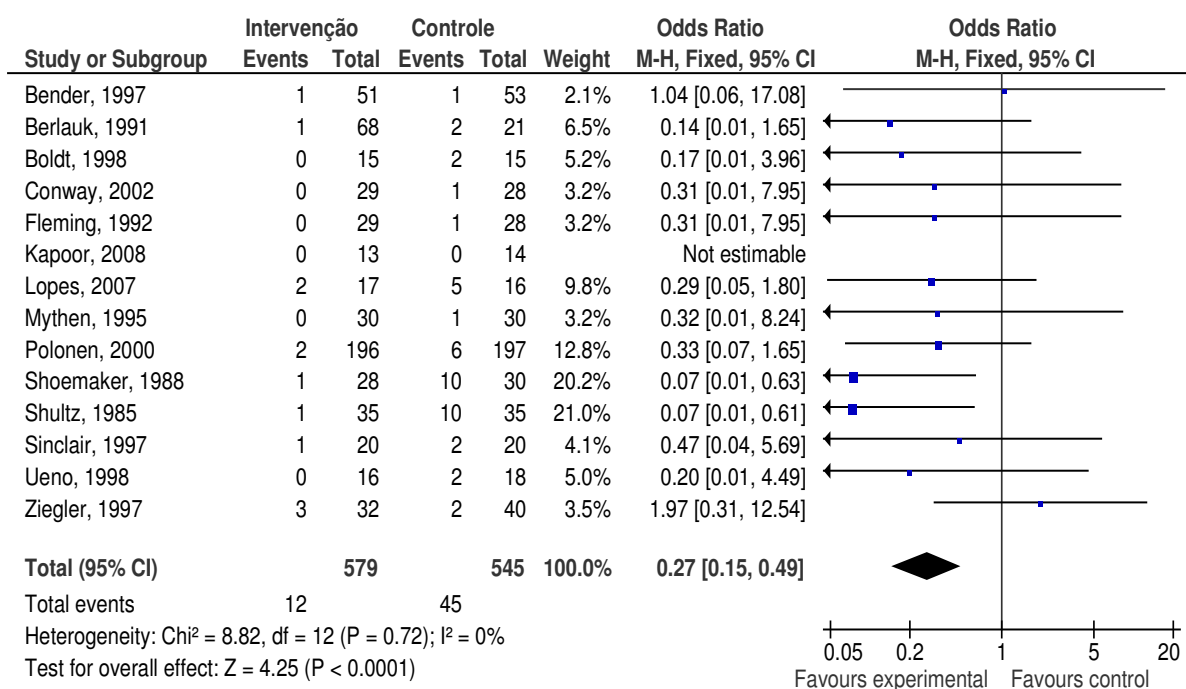


Interpretação: Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 2- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus controle nos estudos com pontuação metodológica entre 0 e 9

Resultado: Mortalidade



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz mortalidade nos estudos com pontuação metodológica entre 0 e 9

Estatística: $Z = 4,25$ $p < 0,05$

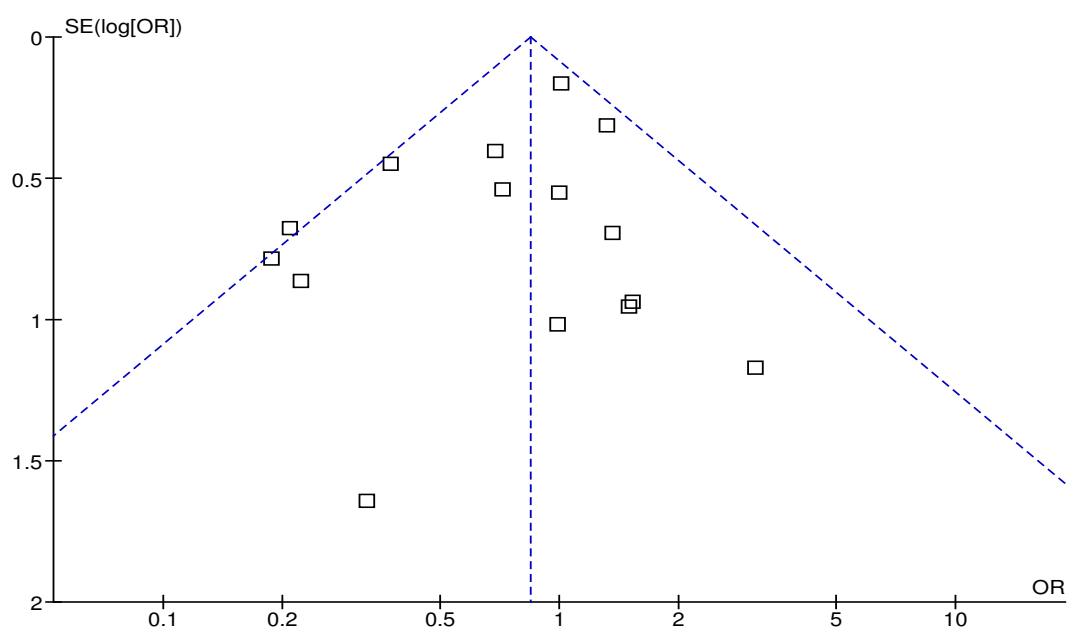
2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 8,82$ $p > 0,05$

$I^2 = 0\%$ Heterogeneidade pouco importante

Interpretação: Os achados são homogêneos e há uma redução do odds ratio com relação ao evento mortalidade em favor da utilização da otimização hemodinâmica

GRÁFICO 3- . Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado Mortalidade nos estudos de otimização hemodinâmica com pontuação metodológica entre 10 e 16

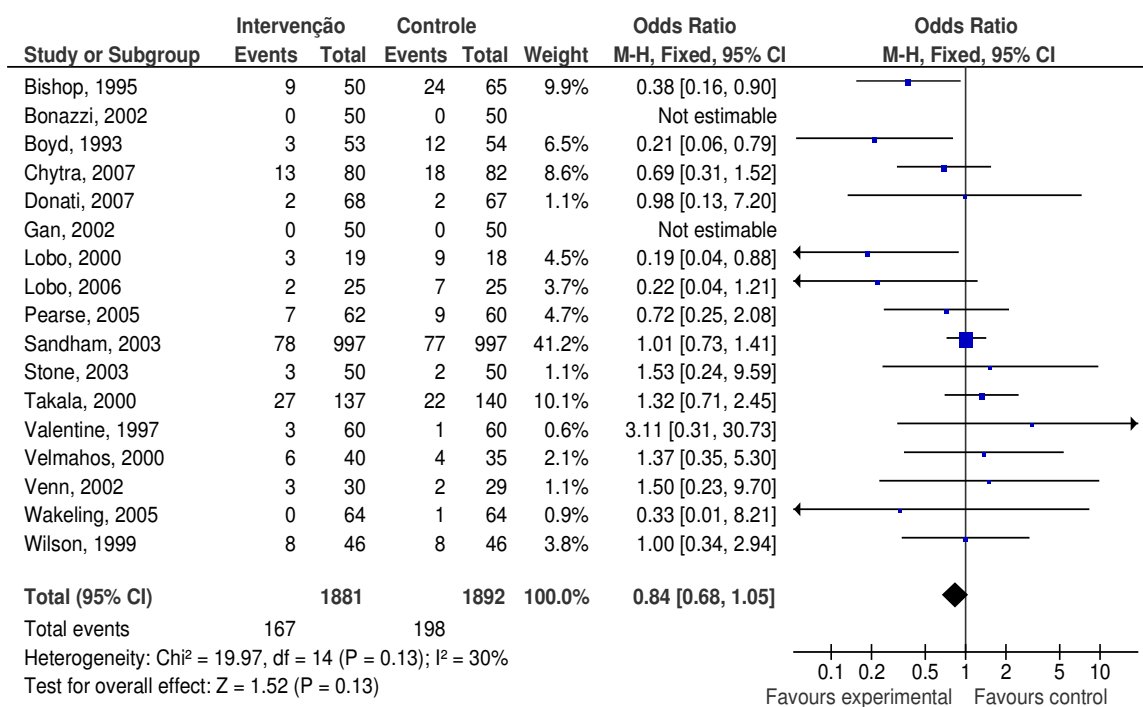


Interpretação: Gráfico em funil pouco enviesado.

GRÁFICO 4-. Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus controle nos estudos com pontuação metodológica entre 10 e 16

Resultado: Mortalidade



1^a Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz mortalidade nos estudos com pontuação metodológica entre 10 e 16

Estatística: Z = 1,52 p > 0,05

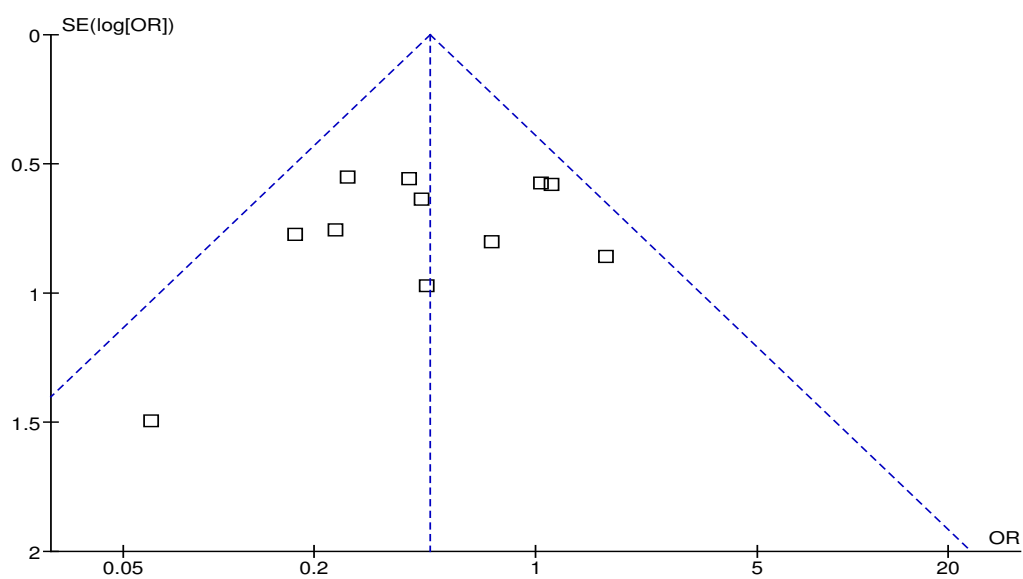
2^a Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: Chi² = 19.97 p > 0,05

I² = 30% Heterogeneidade pouco importante

Interpretação: Os achados são homogêneos e embora haja uma tendência a diminuição do odds ratio, ela não é estatisticamente significativa

GRÁFICO 5- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado Disfunções Orgânicas, nos estudos de otimização hemodinâmica com pontuação metodológica entre 0 e 9

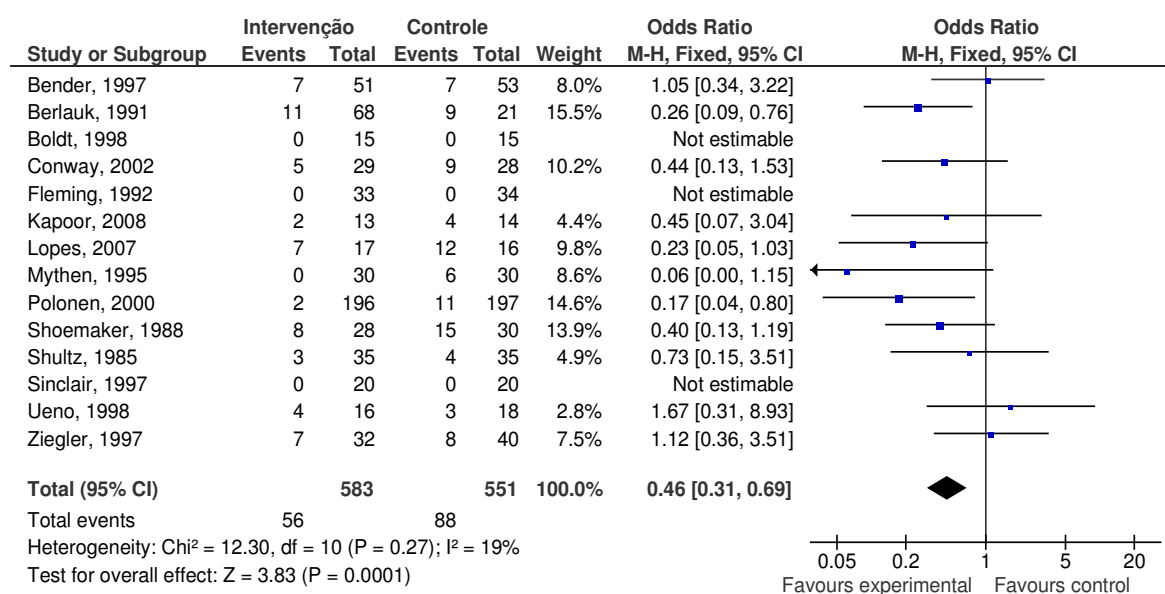


Interpretação: Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 6-. Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus controle nos estudos com pontuação metodológica entre 0 e 9

Resultado: Disfunções Orgânicas



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz morbidade nos estudos com pontuação metodológica entre 0 e 9

Estatística: $Z = 3,83$ $p < 0,05$

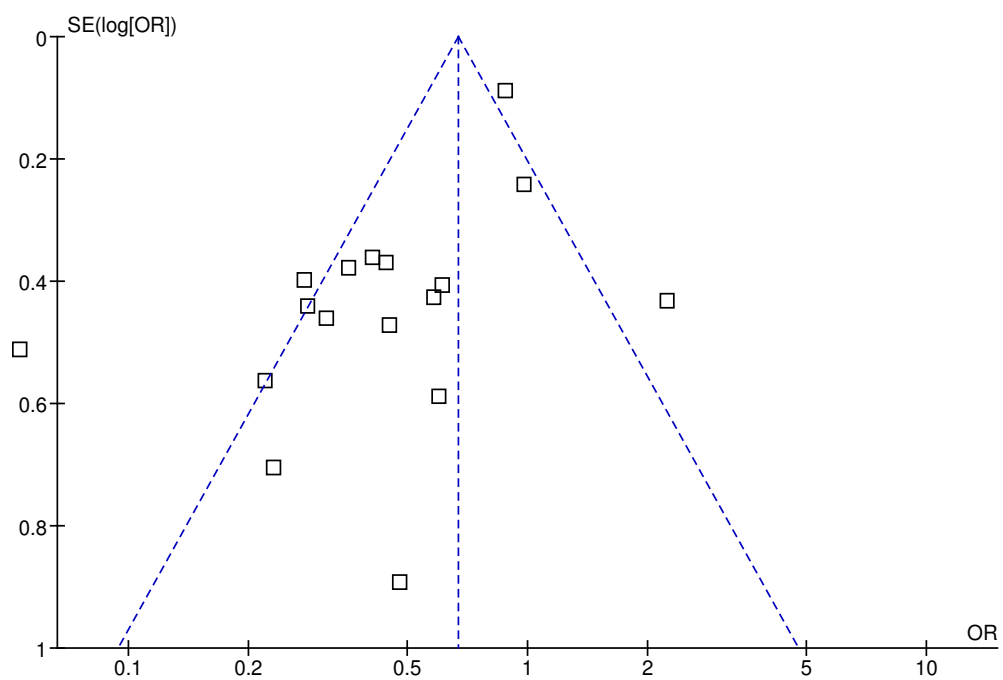
2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 12,30$ $p > 0,05$

$I^2 = 19\%$ Heterogeneidade pouco importante

Interpretação: Os achados são homogêneos e há uma redução do odds ratio com relação ao evento disfunção orgânica em favor da utilização da otimização hemodinâmica

GRÁFICO 7- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado Disfunções Orgânicas, nos estudos de otimização hemodinâmica com pontuação metodológica entre 10 e 16

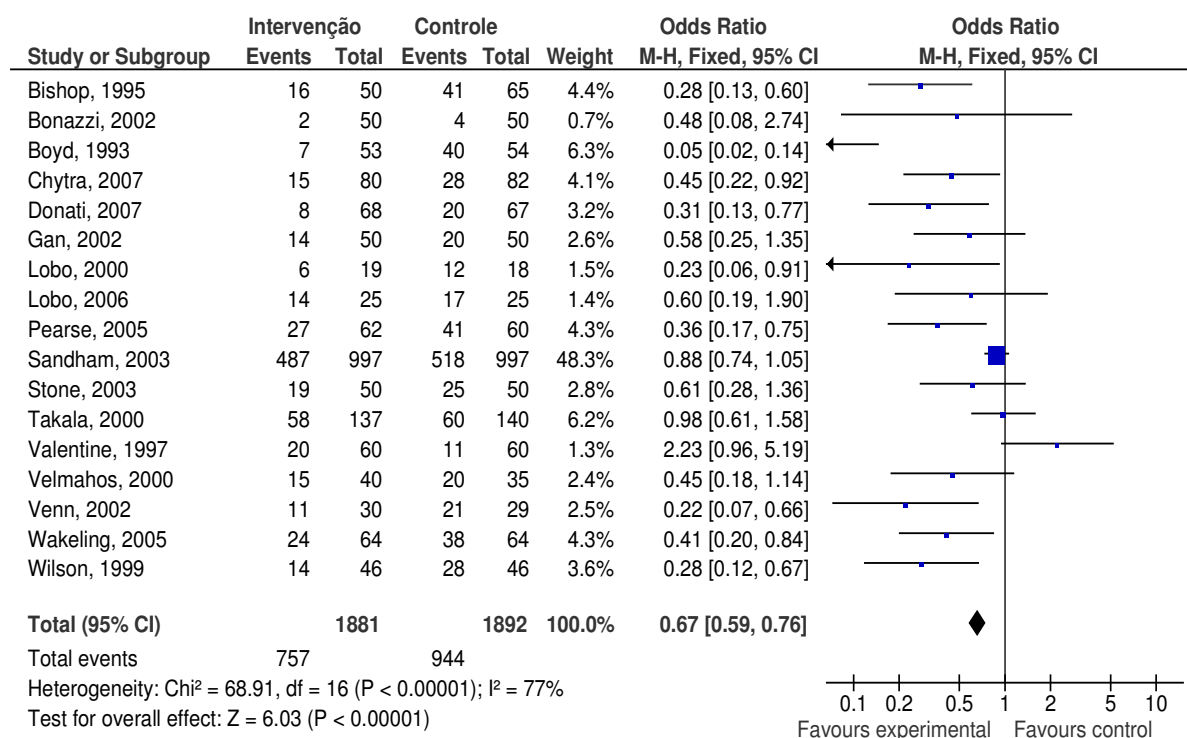


Interpretação: Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 8- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus controle nos estudos com pontuação metodológica entre 10 e 16

Resultado: Disfunções Orgânicas



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz morbidade nos estudos com pontuação metodológica entre 10 e 16

Estatística: $Z = 6,03$ $p < 0,05$

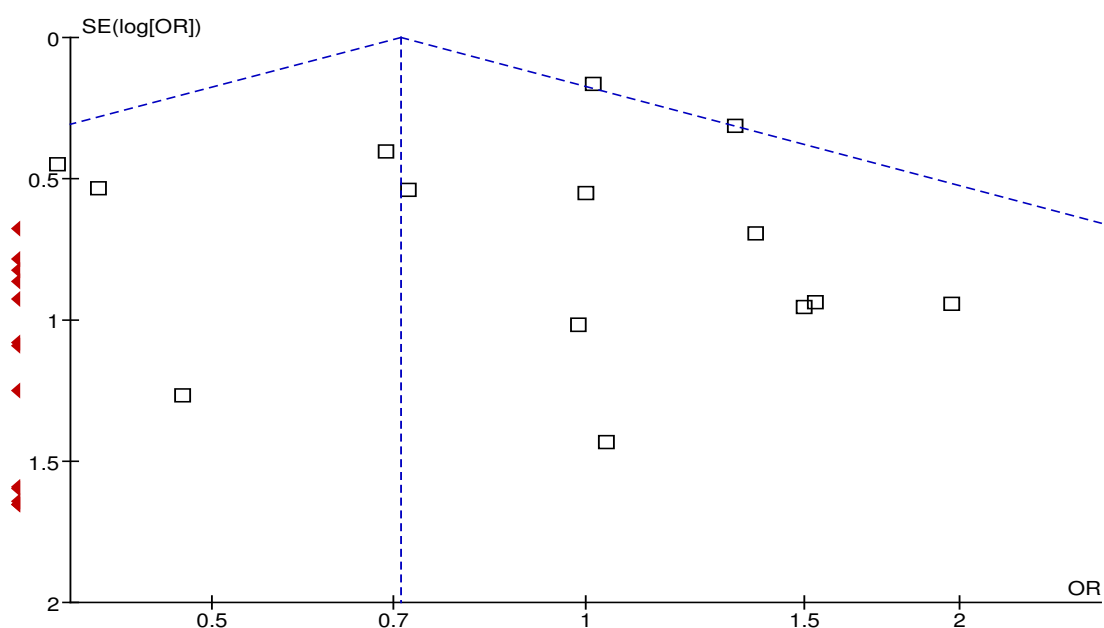
2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 68,91$ $p < 0,05$

$I^2 = 77\%$ Heterogeneidade com considerável importância

Interpretação: Os achados são heterogêneos e há uma redução do odds ratio com relação ao evento disfunção orgânica em favor da utilização da otimização hemodinâmica

GRÁFICO 9- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado mortalidade nos 31 estudos incluídos.

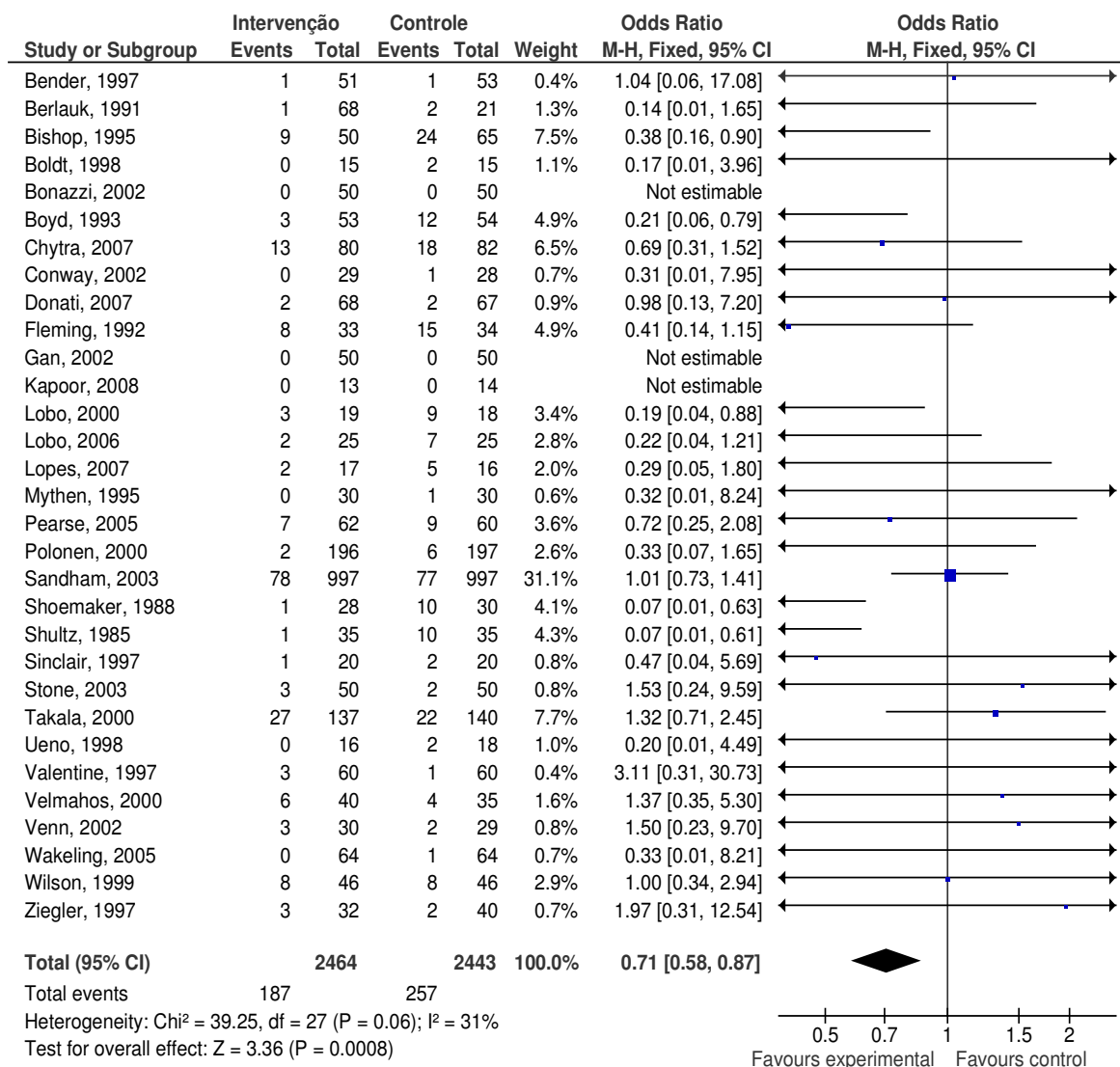


Interpretação: Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 10- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus controle

Resultado: Mortalidade



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz mortalidade

Estatística: $Z = 3,36$ $p < 0,05$

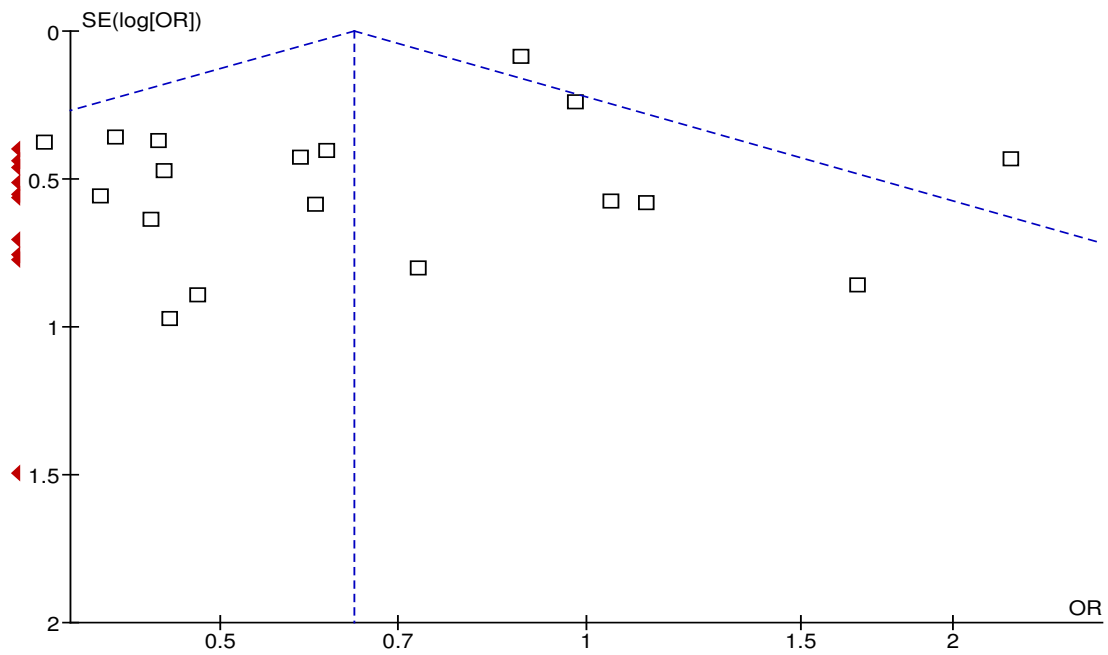
2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 39,25$ $p > 0,05$

$I^2 = 31\%$ Heterogeneidade com moderada importância

Interpretação: Os achados são homogêneos e há uma redução do odds ratio

GRÁFICO 11- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado disfunções orgânico nos 31 estudos incluídos.

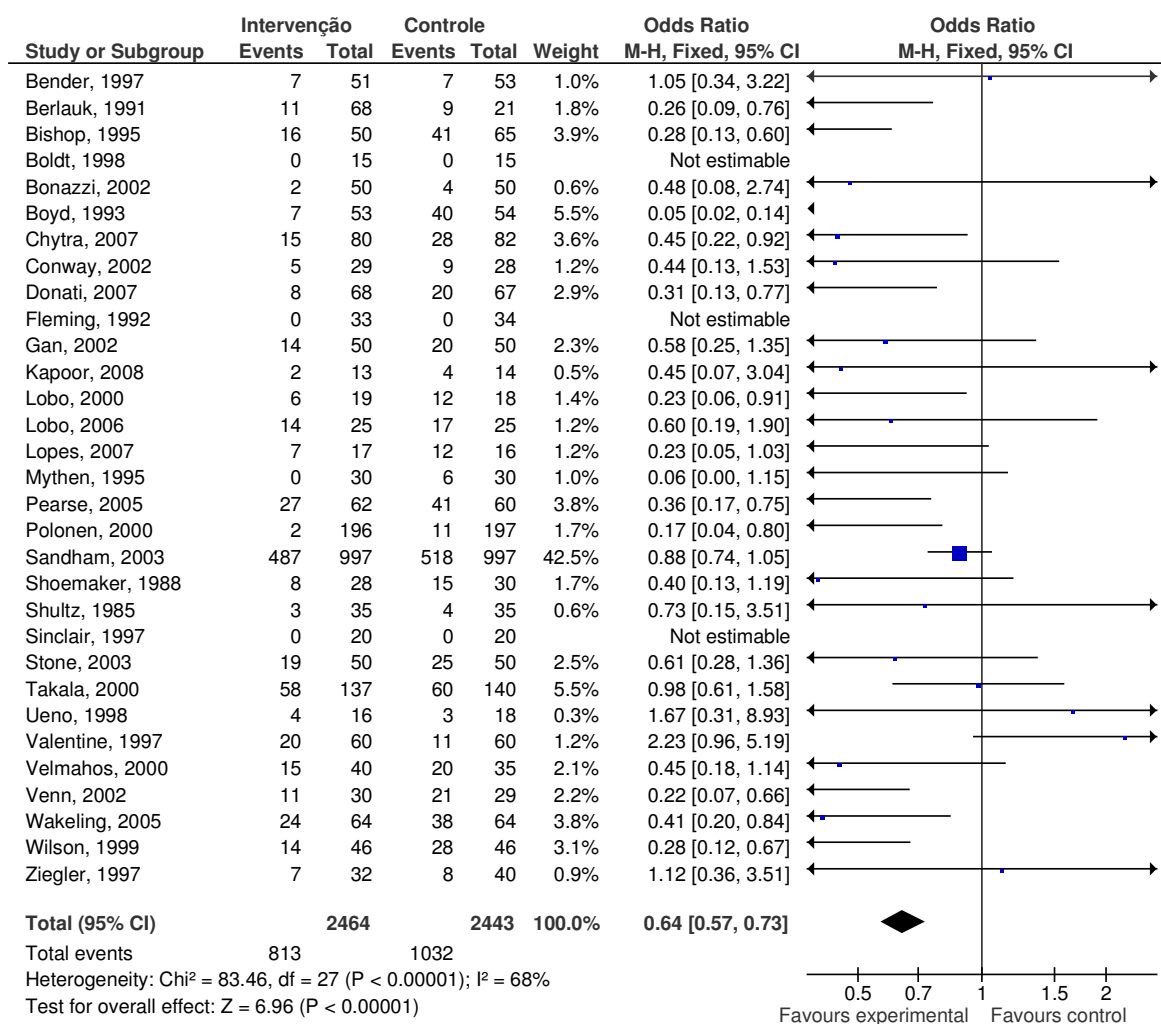


Interpretação: Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 12- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus controle

Resultado: Disfunções Orgânicas



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz morbidade

Estatística: $Z = 6,96$ $p < 0,05$

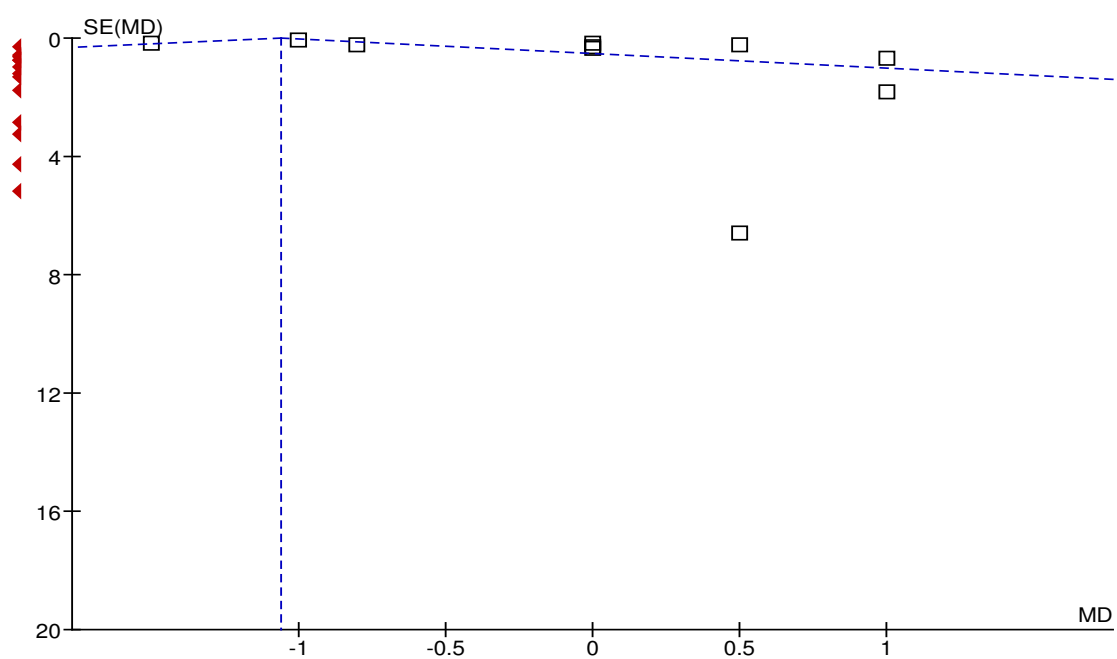
2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 83,46$ $p < 0,05$

$I^2 = 68\%$ Heterogeneidade com substancial importância

Interpretação: Os achados são heterogêneos e há uma redução do odds ratio

GRÁFICO 13- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado dias de internação hospitalar

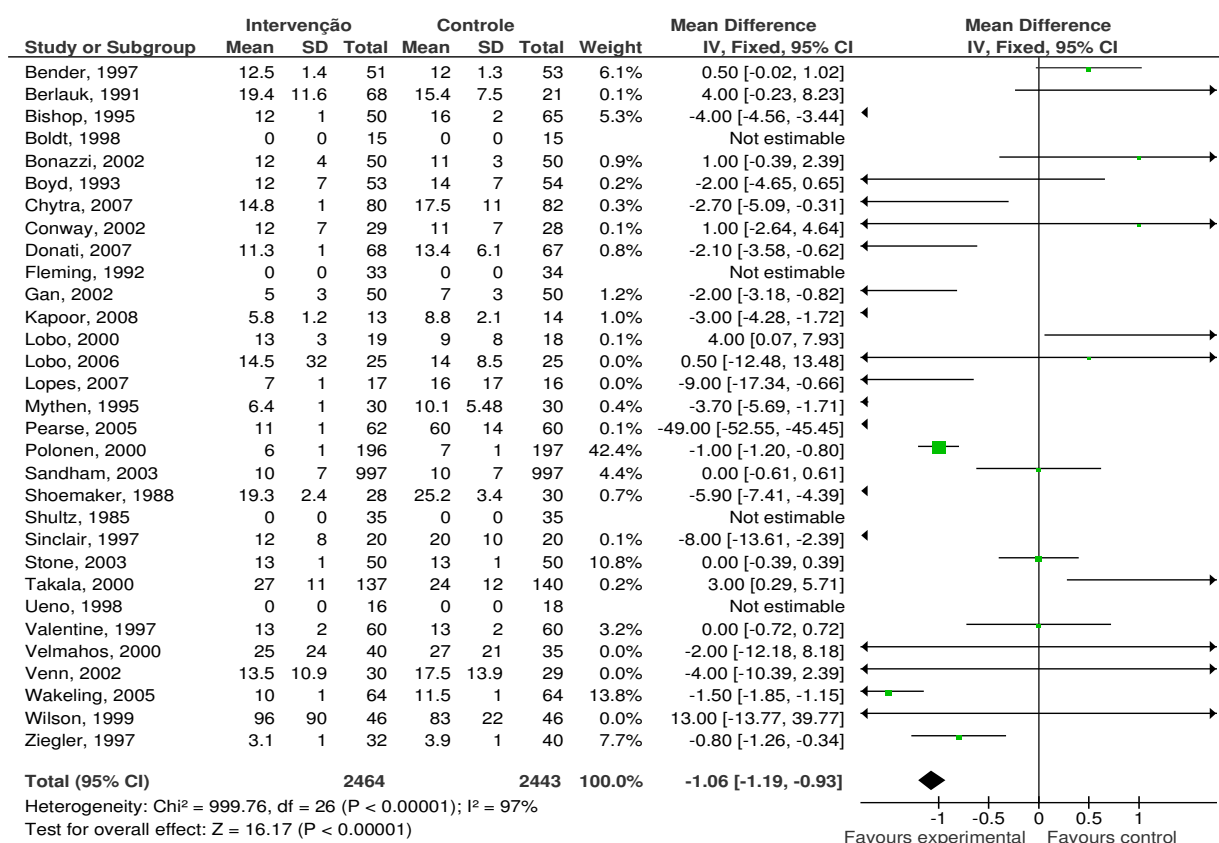


Interpretação: Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 14- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus controle

Resultado: Dias de Internação Hospitalar



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz Internação hospitalar

Estatística: $Z = 16,17$ $p < 0,05$

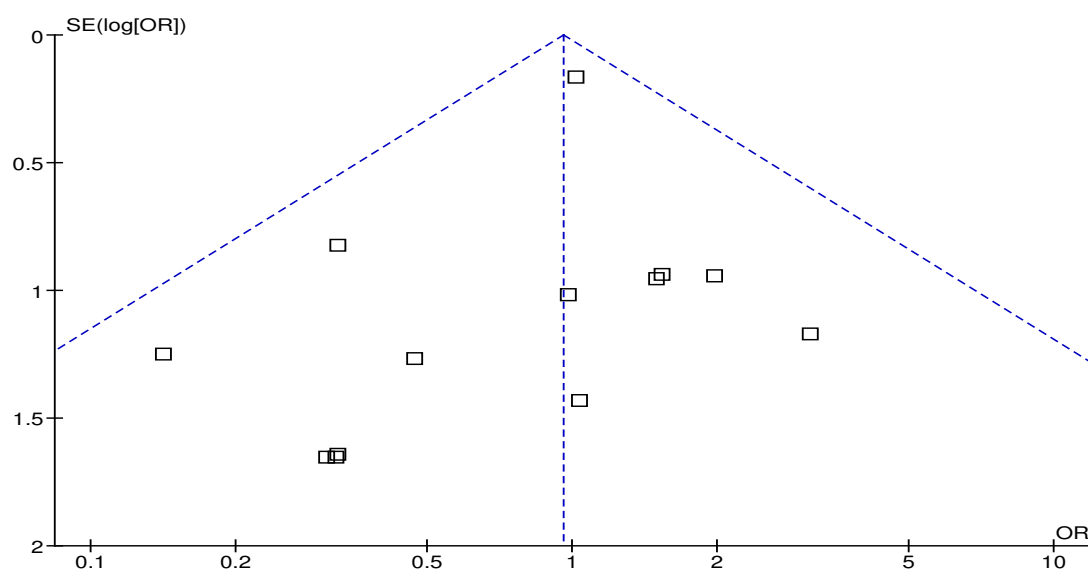
2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 999,76$ $p < 0,05$

$I^2 = 97\%$ Heterogeneidade com considerável importância

Interpretação: Apesar dos achados serem extremamente heterogêneos, eles demonstram uma redução nos dias de internação hospitalar

GRÁFICO 15- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado mortalidade nos estudos cuja taxa de mortalidade no grupo controle está entre 0 e 10%.

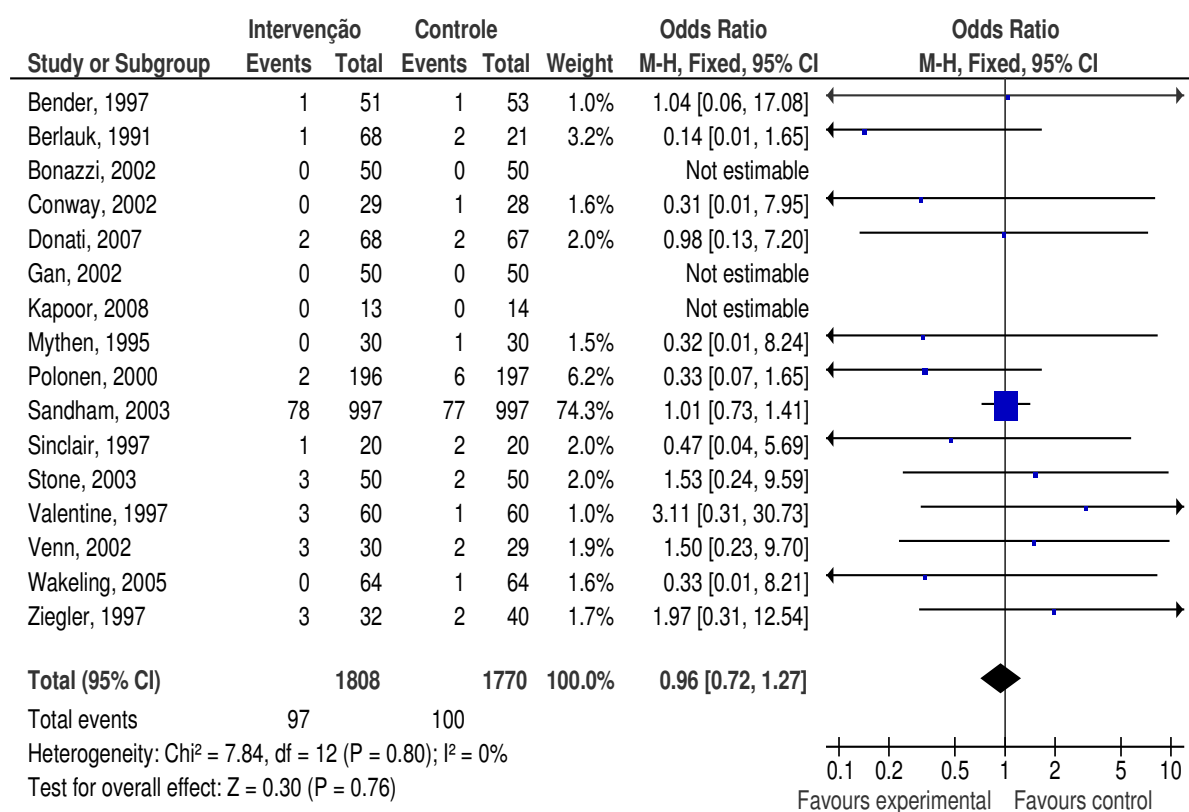


Interpretação: Gráfico em funil não enviesado.

GRÁFICO 16- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle com taxa de mortalidade entre 0 e 10%

Resultado: Mortalidade



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de mortalidade

Estatística: $Z = 0,30$ $p > 0,05$

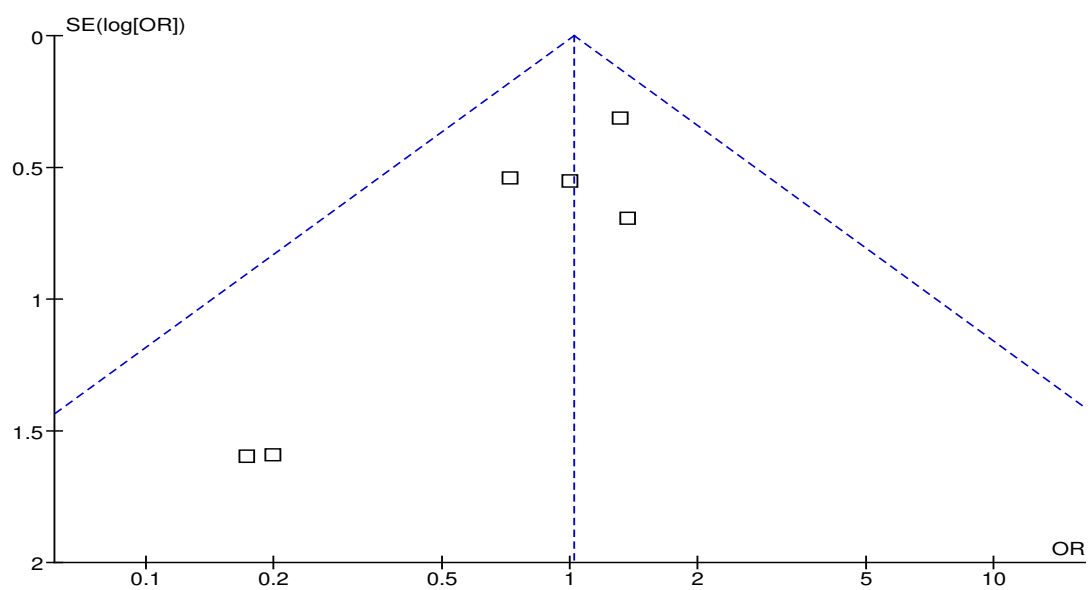
2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 7,84$ $p > 0,05$

$I^2 = 0\%$ Heterogeneidade com pouca importância

Interpretação: Os achados são homogêneos, porém não demonstram uma redução significativa na taxa de mortalidade.

GRÁFICO 17- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado mortalidade nos estudos cuja taxa de mortalidade no grupo controle está entre 10 e 20%.

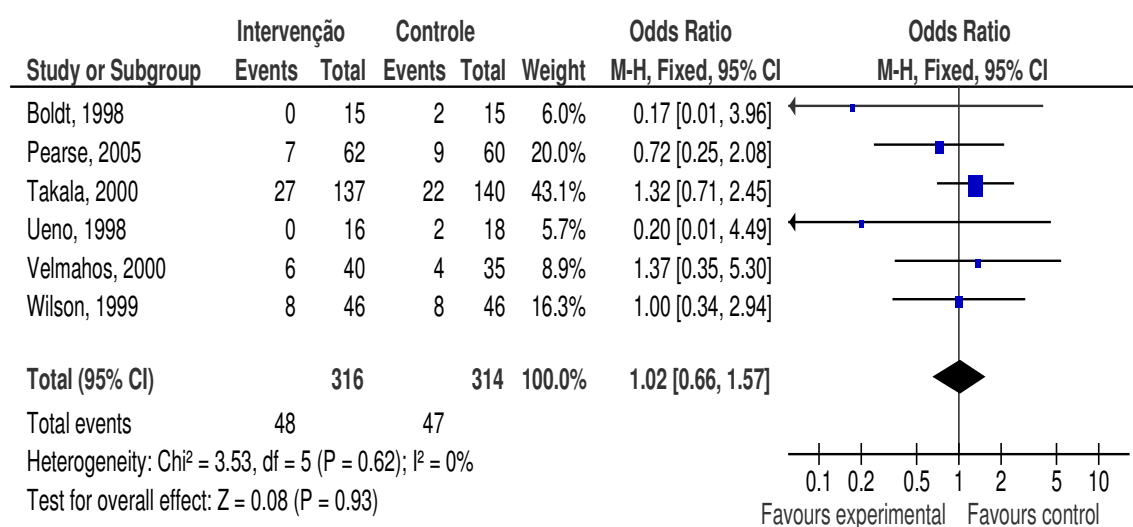


Interpretação: Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 18- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle com taxa de mortalidade entre 10 e 20%

Resultado: Mortalidade



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de mortalidade

Estatística: $Z = 0,08$ $p > 0,05$

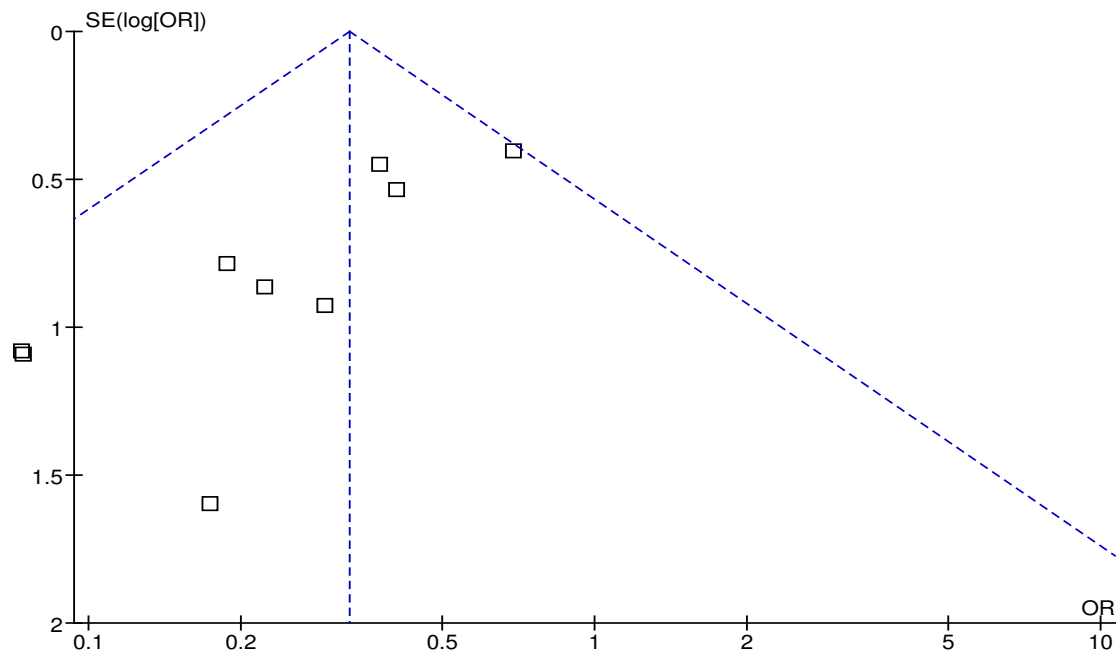
2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 3,53$ $p > 0,05$

$I^2 = 0\%$ Heterogeneidade com pouca importância

Interpretação: Os achados são homogêneos, porém não demonstram uma redução significativa na taxa de mortalidade.

GRÁFICO 19- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado mortalidade nos estudos cuja taxa de mortalidade no grupo controle está acima de 20%.

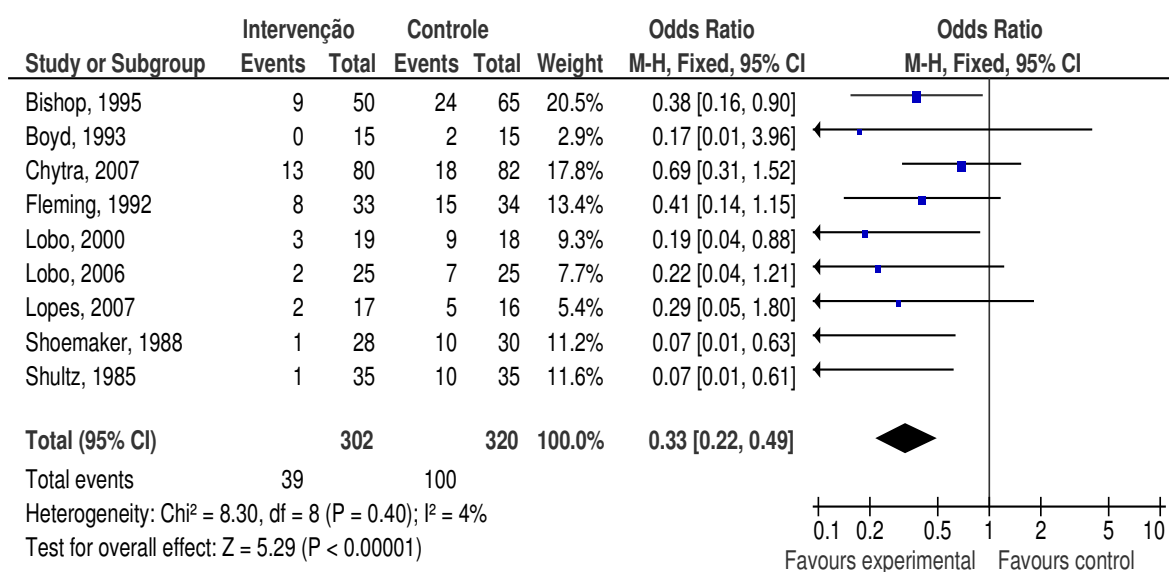


Interpretação: Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 20- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle com taxa de mortalidade acima de 20%

Resultado: Mortalidade



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de mortalidade

Estatística: $Z = 5,29$ $p < 0,05$

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 8,30$ $p > 0,05$

$I^2 = 4\%$ Heterogeneidade com pouca importância

Interpretação: Os achados são homogêneos e demonstram uma redução significativa na taxa de mortalidade.

GRÁFICO 21- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado disfunção orgânica, nos estudos cuja taxa de mortalidade no grupo controle está entre 0 e 10%.

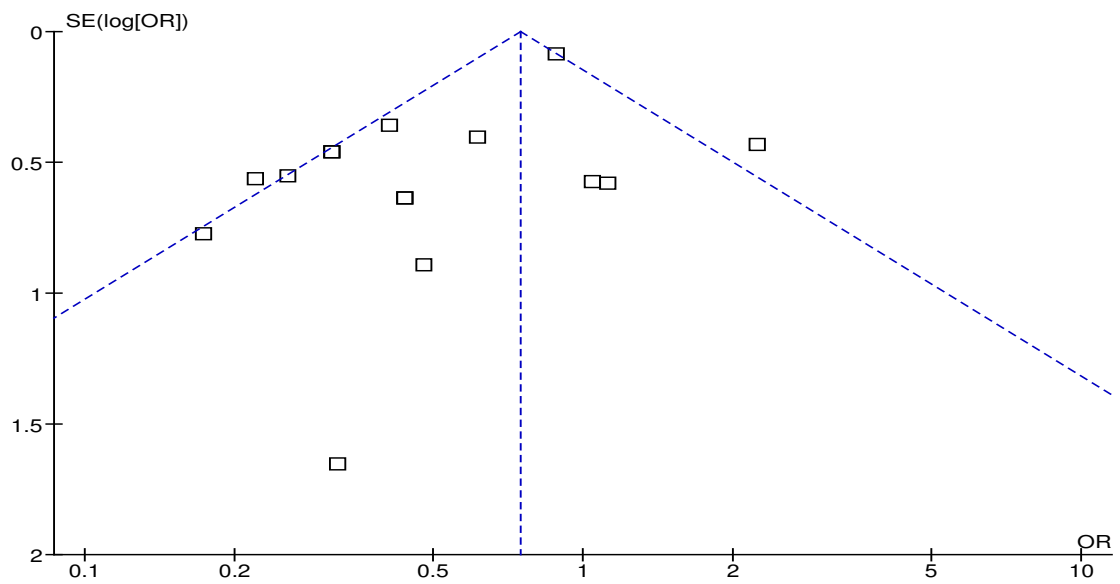
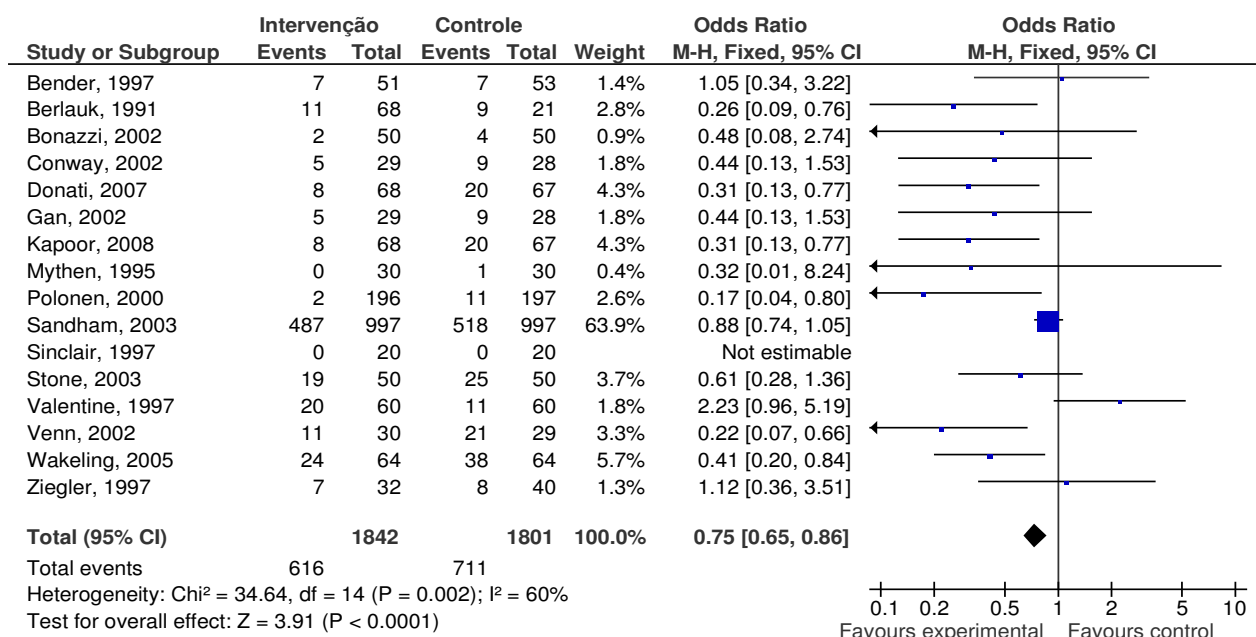


Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 22- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle com taxa de mortalidade entre 0 e 10%

Resultado: Disfunções Orgânicas



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de disfunções orgânicas

Estatística: $Z = 3,91$ $p < 0,05$

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 34,64$ $p < 0,05$

$I^2 = 60\%$ Heterogeneidade com substancial importância

Interpretação: Os achados são heterogêneos, porém demonstram uma redução

GRÁFICO 23- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado disfunção orgânico, nos estudos cuja taxa de mortalidade no grupo controle está entre 10 e 20%.

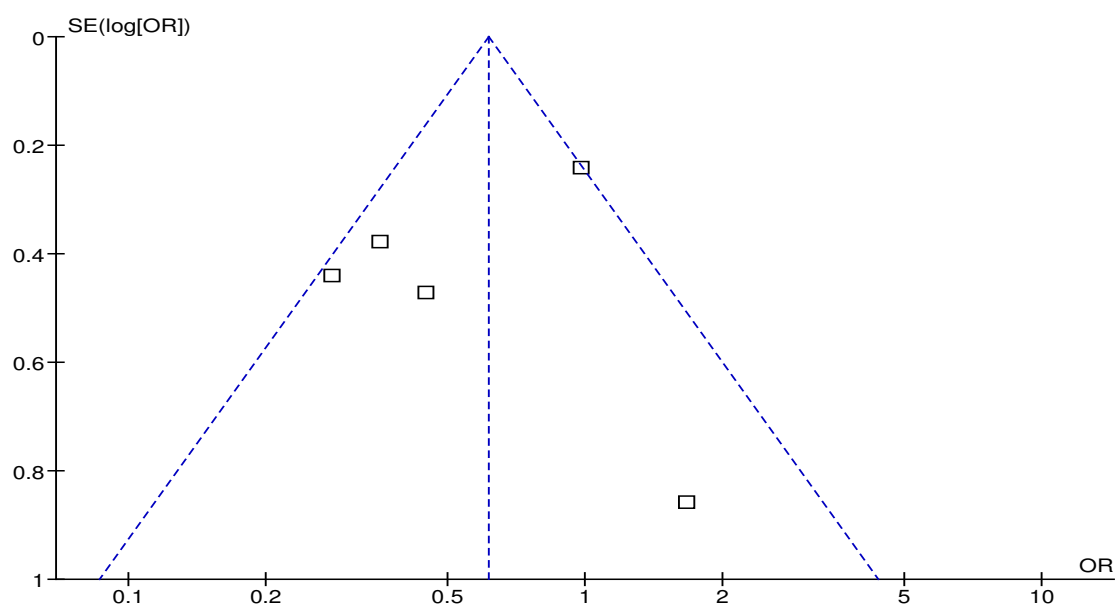
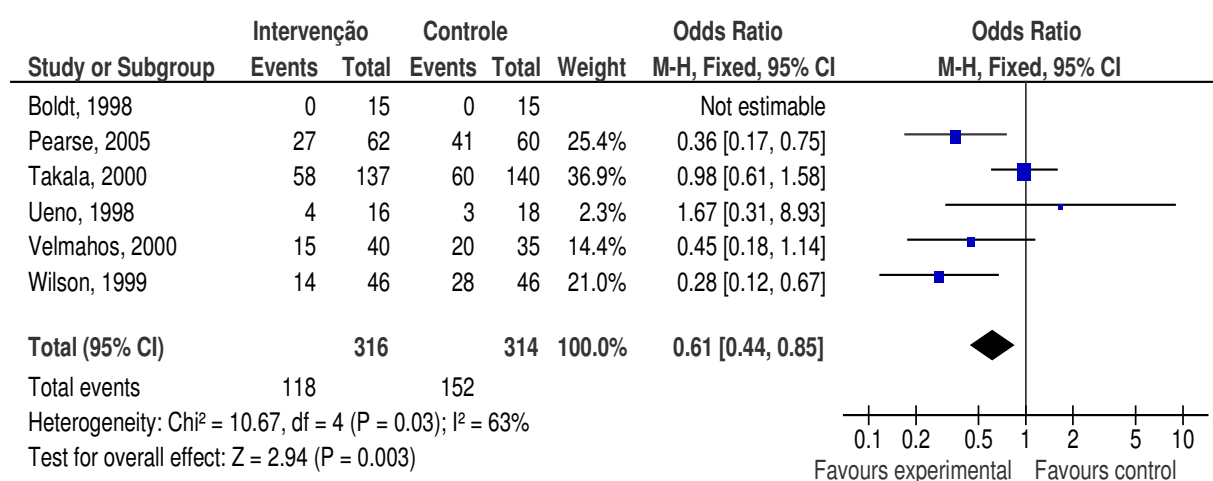


Gráfico em funil pouco enviesado.

GRÁFICO 24- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle com taxa de mortalidade entre 10 e 20%

Resultado: Disfunções Orgânicas



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de disfunções orgânicas

Estatística: $Z = 2,94$ $p < 0,05$

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 10,67$ $p < 0,05$

$I^2 = 63\%$ Heterogeneidade com substancial importância

Interpretação: Os achados são heterogêneos, porém demonstram uma redução

GRÁFICO 25- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado disfunção orgânica, nos estudos com de mortalidade no grupo controle acima de 20%.

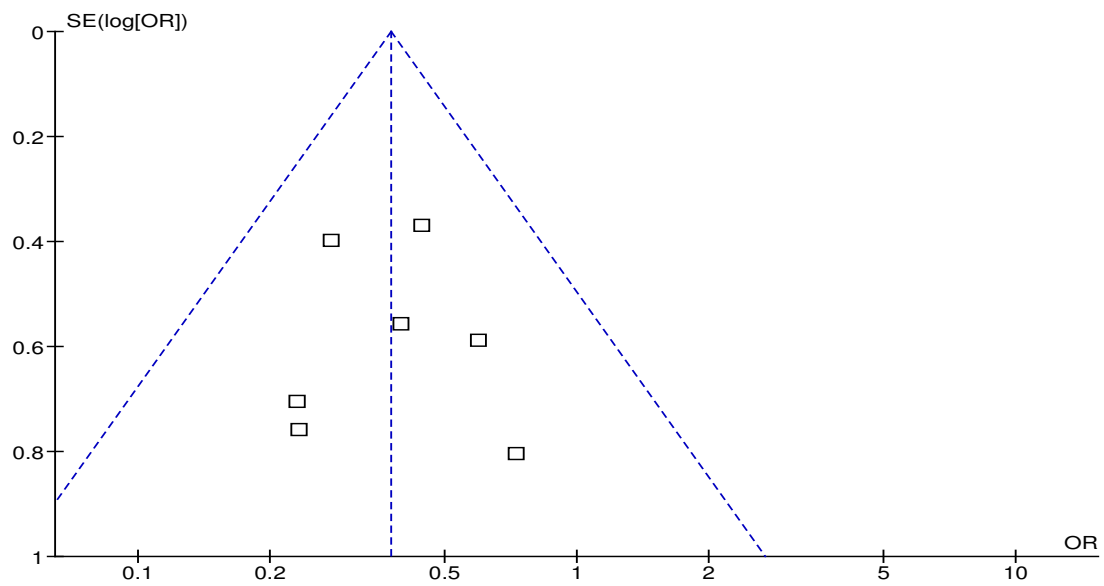
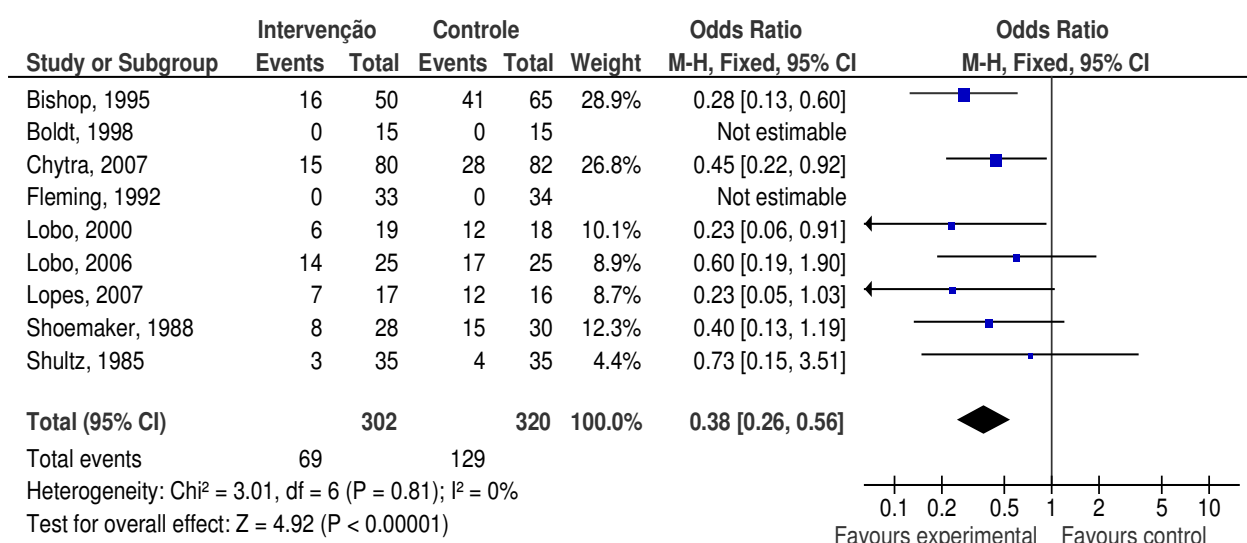


Gráfico em funil não enviesado.

GRÁFICO26- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle com taxa de mortalidade acima de 20%

Resultado: Disfunções Orgânicas



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de disfunções orgânicas

Estatística: $Z = 4,92$ $p < 0,05$

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 3,01$ $p > 0,05$

$I^2 = 0\%$ Heterogeneidade com pouca importância

Interpretação: Os achados são homogêneos, e demonstram uma redução

GRÁFICO 27- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado dias de internação hospitalar, nos estudos cuja taxa de mortalidade no grupo controle está entre 0 e 10%.

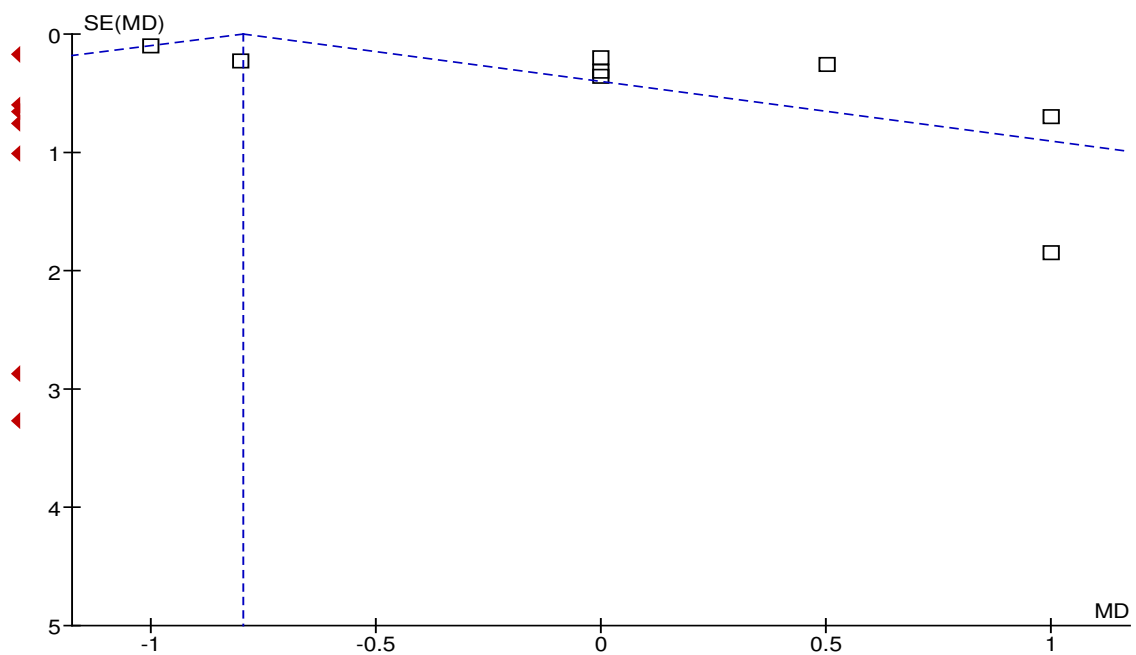
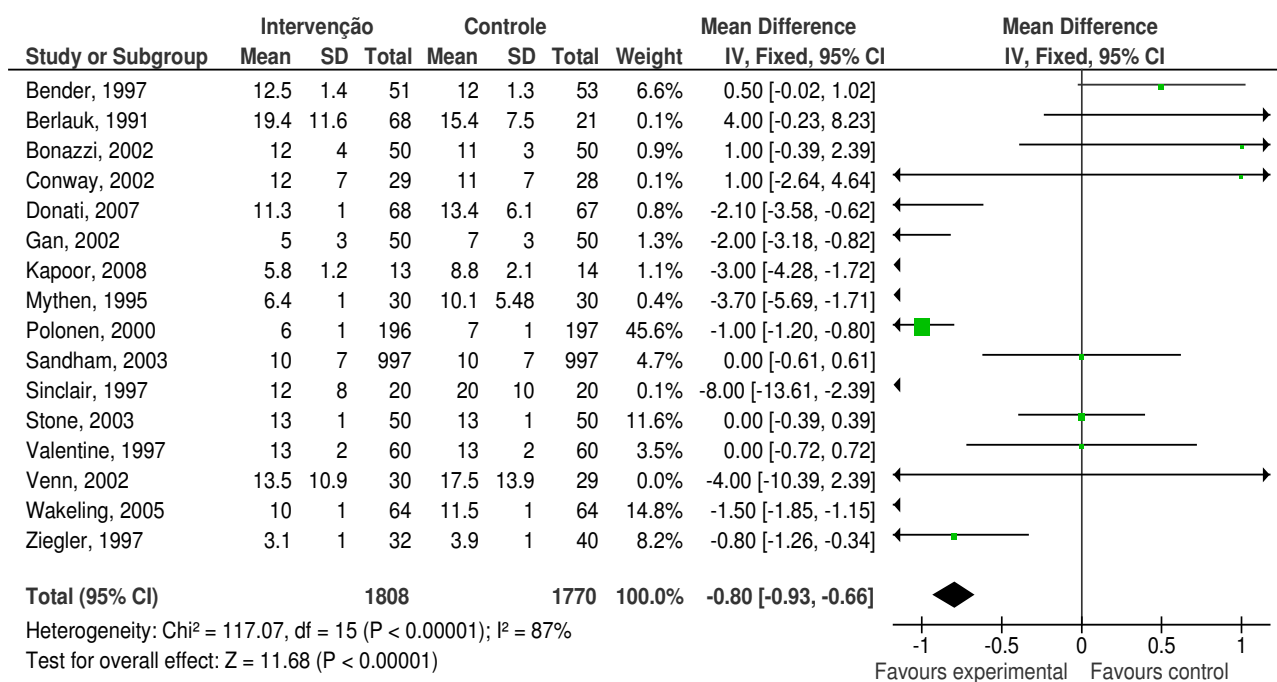


Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 28- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle com taxa de mortalidade entre 0 e 10%

Resultado: Dias de Internação hospitalar



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz dias de internação hospitalar

Estatística: $Z = 11,68$ $p < 0,05$

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 117,07$ $p < 0,05$

$I^2 = 87\%$ Heterogeneidade com considerável importância

Interpretação: Os achados são heterogêneos, porém demonstram uma redução

GRÁFICO 29- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado dias de internação hospitalar, nos estudos cuja taxa de mortalidade no grupo controle está entre 10 e 20%.

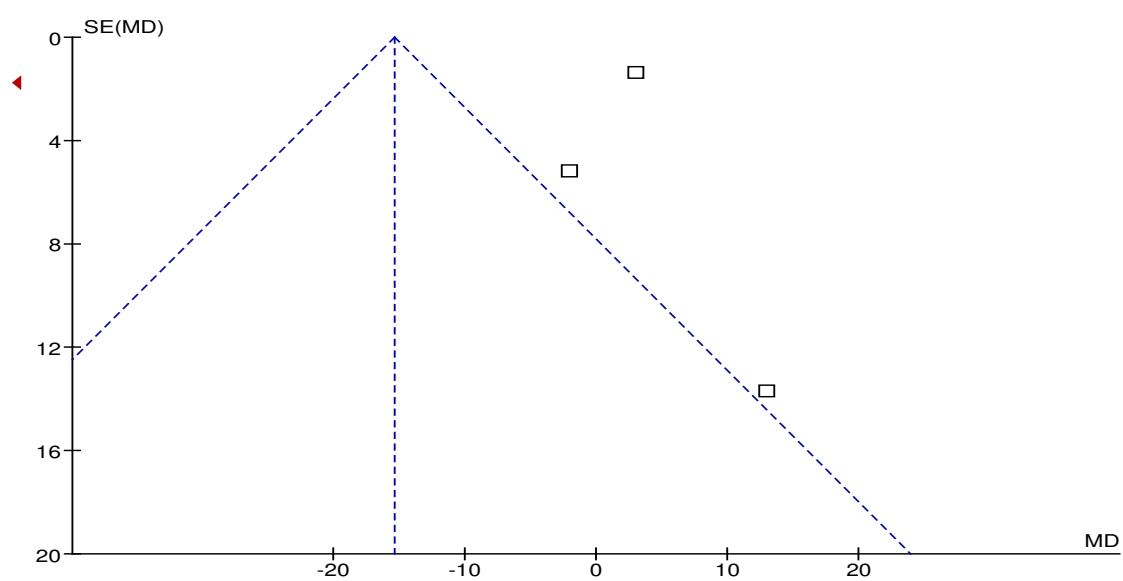
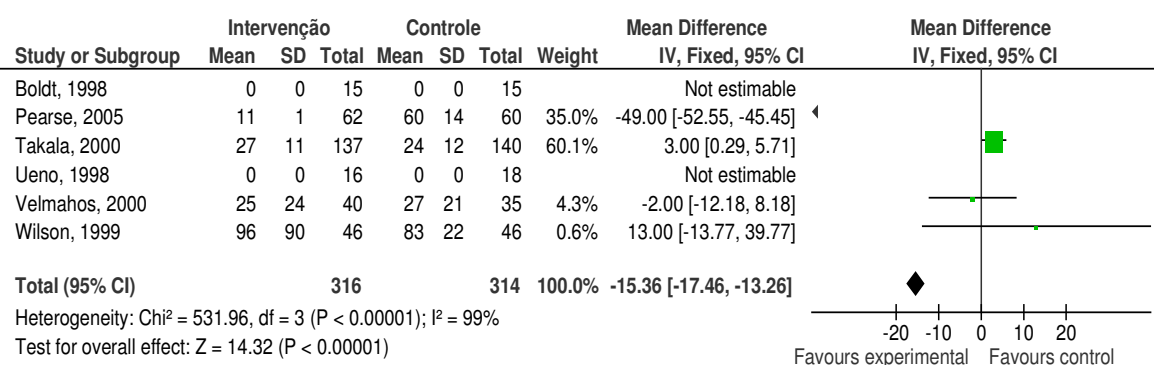


Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 30-. Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle com taxa de mortalidade entre 10 e 20%

Resultado: Dias de Internação hospitalar



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz dias de internação hospitalar

Estatística: $Z = 14,32$ $p < 0,05$

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 531,96$ $p < 0,05$

$I^2 = 99\%$ Heterogeneidade com considerável importância

Interpretação: Os achados são heterogêneos, porém demonstram uma redução significativa nos dias de internação hospitalar.

GRÁFICO 31- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado dias de internação hospitalar, nos estudos cuja taxa de mortalidade no grupo controle está acima de 20%.

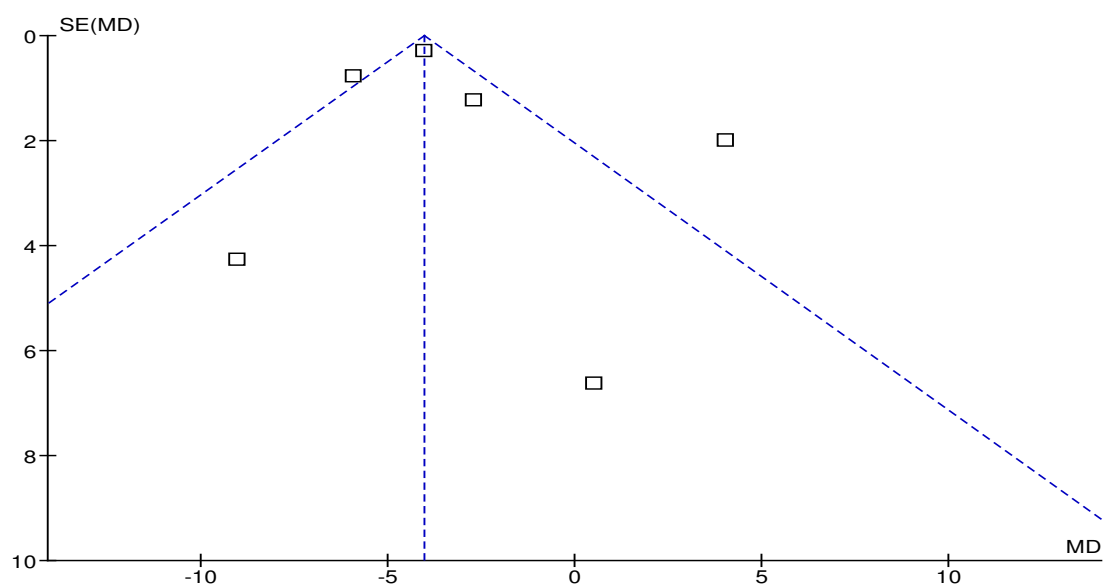
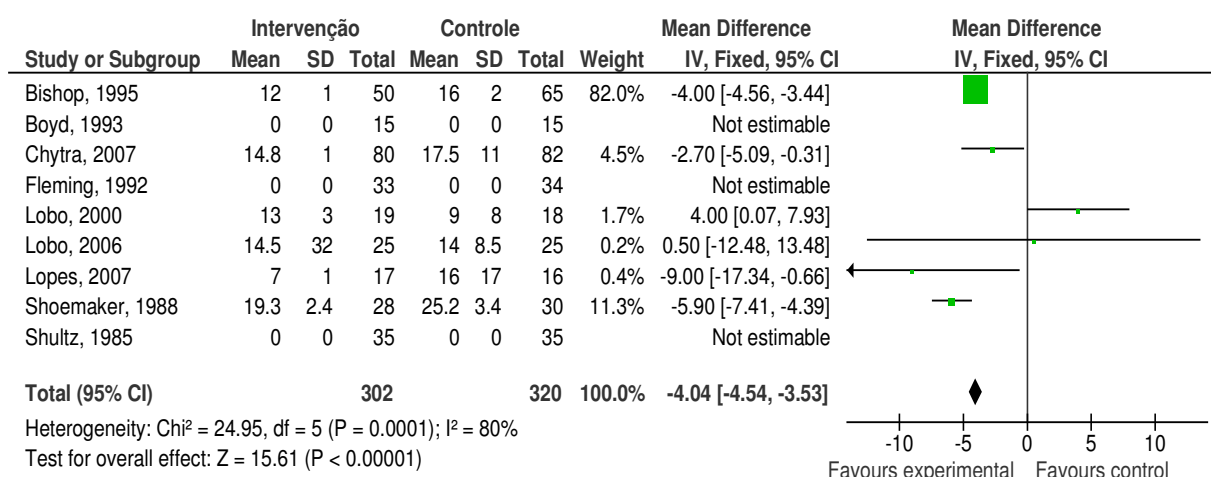


Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 32- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle com taxa de mortalidade acima de 20%

Resultado: Dias de Internação hospitalar



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz dias de internação hospitalar

Estatística: $Z = 15,61$ $p < 0,05$

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 24,95$ $p < 0,05$

$I^2 = 99\%$ Heterogeneidade com considerável importância

Interpretação: Os achados são heterogêneos, porém demonstram uma redução significativa nos dias de internação hospitalar.

GRÁFICO 33- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado Mortalidade, nos estudos que utilizaram o cateter da artéria pulmonar para aferir o débito cardíaco

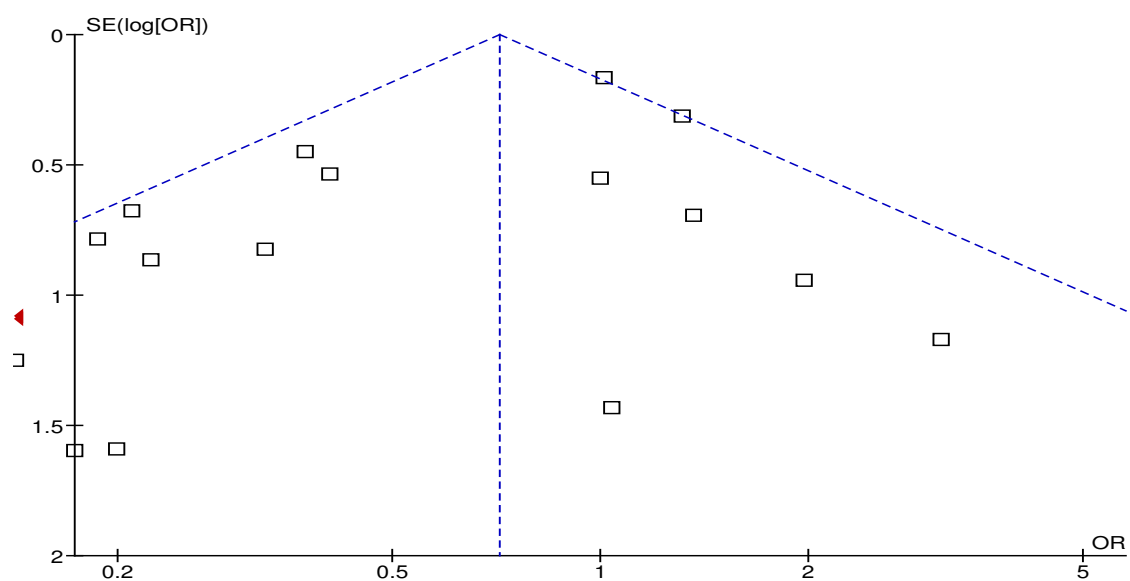


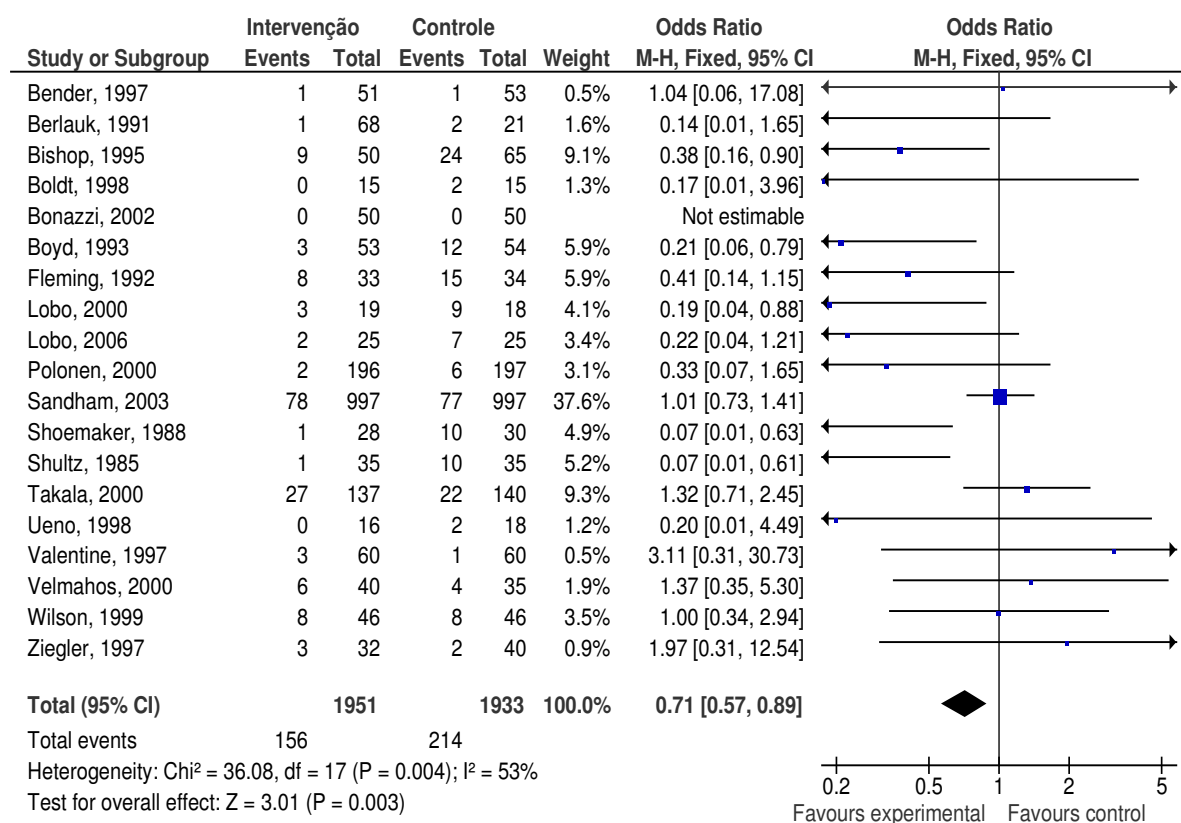
Gráfico em funil não enviesado.

GRÁFICO 34- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle nos estudos

que utilizaram o cateter da artéria pulmonar para aferir o deito cardíaco

Resultado: Mortalidade



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de mortalidade

Estatística: $Z = 3,01$ $p < 0,05$

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 36,08$ $p < 0,05$

$I^2 = 53\%$ Heterogeneidade com substancial importância

Interpretação: Os achados são heterogêneos, porém demonstram uma redução significativa na taxa de mortalidade..

GRÁFICO 35- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado Mortalidade, nos estudos que utilizaram as variáveis IC, IDO2, IVO2 como objetivos de otimização hemodinâmica

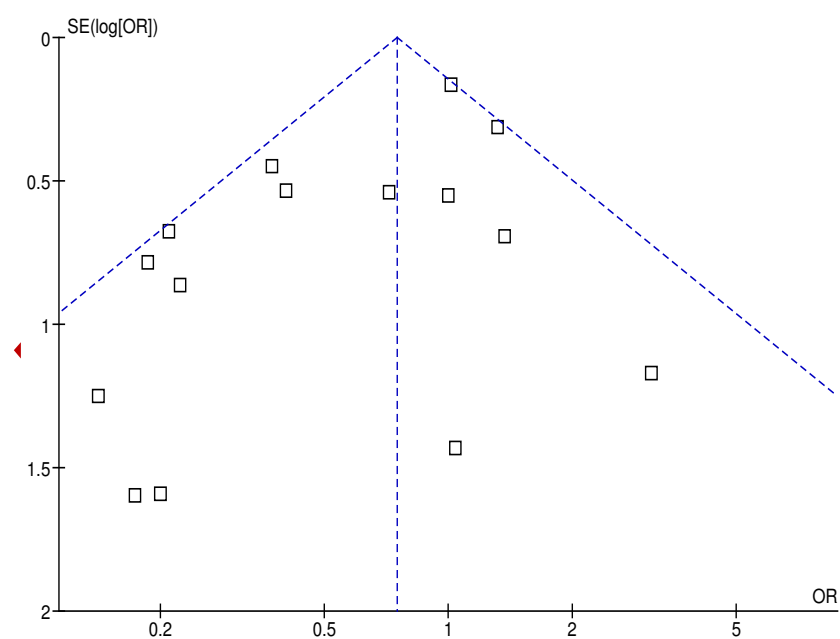
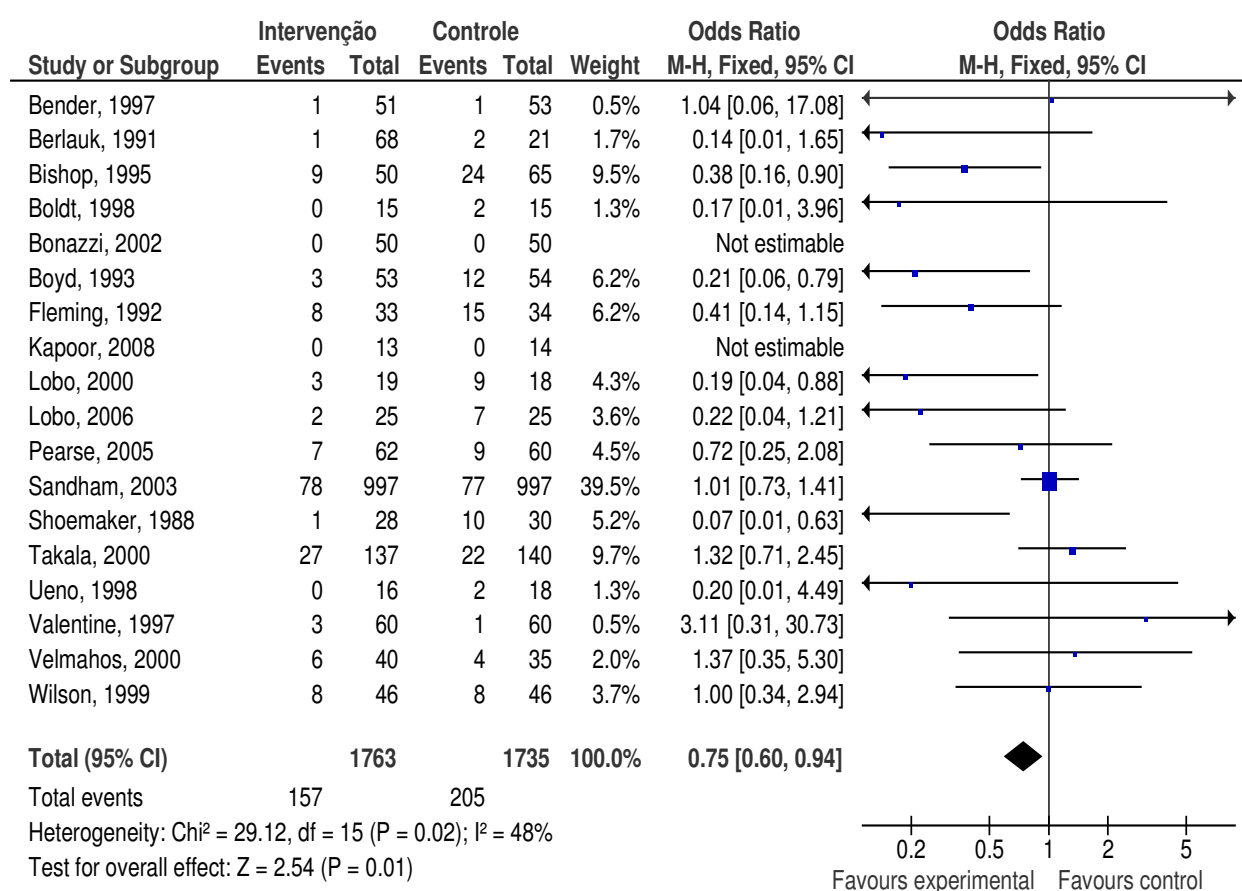


Gráfico em funil não enviesado

GRÁFICO 36- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle nos estudos que utilizaram as variáveis IC, IDO2, IVO2 como objetivos de otimização hemodinâmica

Resultado: Mortalidade



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de mortalidade

Estatística: $Z = 2,54$ $p < 0,05$

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 29,12$ $p < 0,05$

$I^2 = 48\%$ Heterogeneidade com considerável importância

Interpretação: Os achados são heterogêneos, porém demonstram uma redução significativa na taxa de mortalidade.

GRÁFICO 37- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado Mortalidade, nos estudos que utilizaram as variáveis SVO2, SVCO2 como objetivos de otimização hemodinâmica

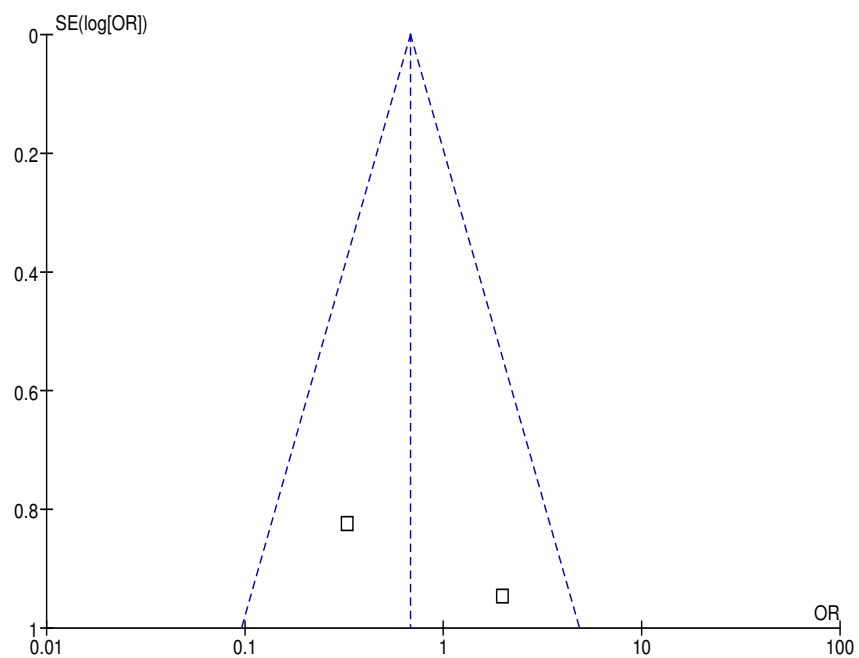
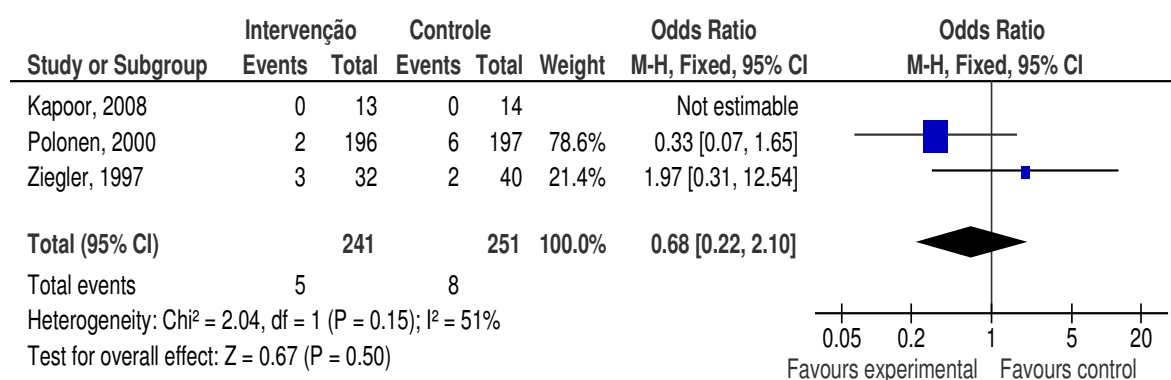


Gráfico em funil não enviesado.

GRÁFICO 38- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle nos estudos que utilizaram as variáveis SVO₂, SVCO₂ como objetivos de otimização hemodinâmica.

Resultado: Mortalidade



1^a Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de mortalidade

Estatística: Z = 0,67 p > 0,05

2^a Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: Chi² = 2,04 p > 0,05

I² = 51% Heterogeneidade com substancial importância

Interpretação: Os achados são homogêneos e não demonstram uma redução significativa na taxa de mortalidade.

GRÁFICO 39- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado Mortalidade, nos estudos que utilizaram a variável Lactato como objetivo de otimização hemodinâmica

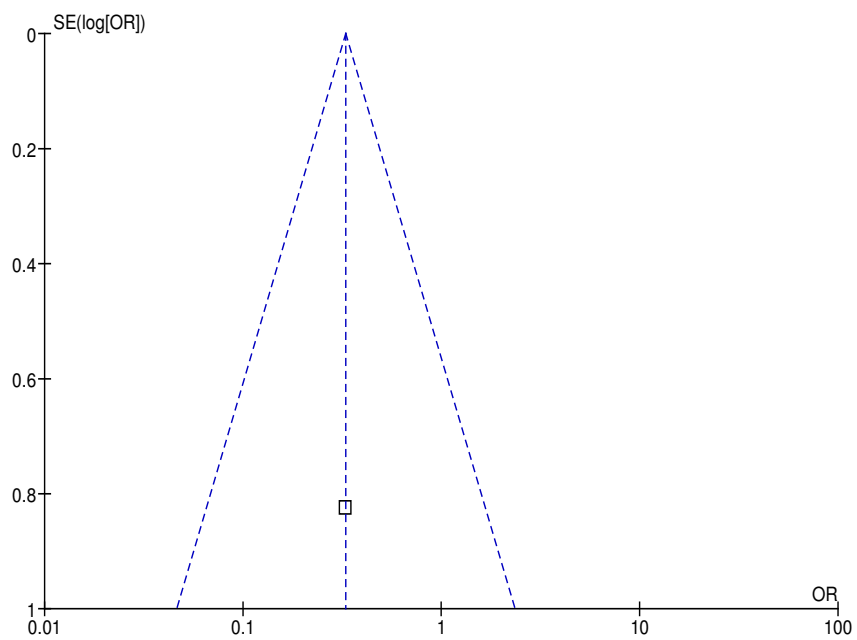
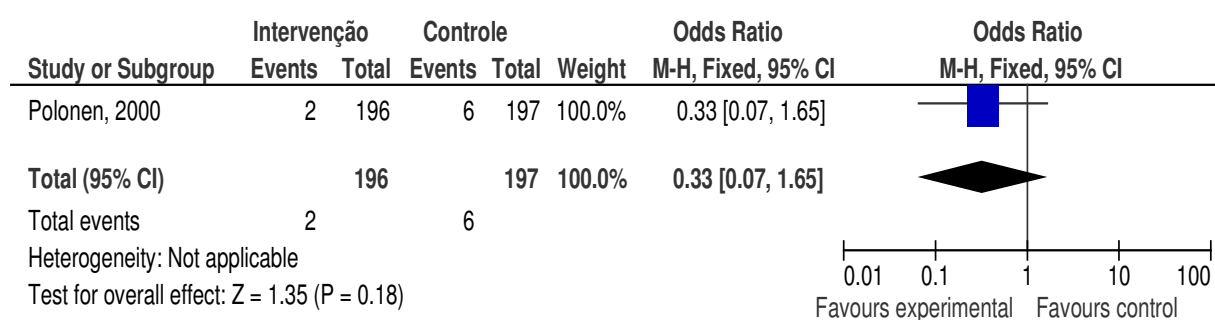


Gráfico em funil com um estudo apenas.

GRÁFICO 40- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle nos estudos que utilizaram a variável Lactato como objetivo de otimização hemodinâmica

Resultado: Mortalidade



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de mortalidade

Estatística: Z = 1,35 p > 0,05

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Não aplicável

I² = Não aplicável

Interpretação: Os achados não demonstram uma redução significativa na taxa de mortalidade.

GRÁFICO 41- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado Disfunção Orgânica, nos estudos que utilizaram as variáveis IC, IDO2, IVO2 como objetivos de otimização hemodinâmica

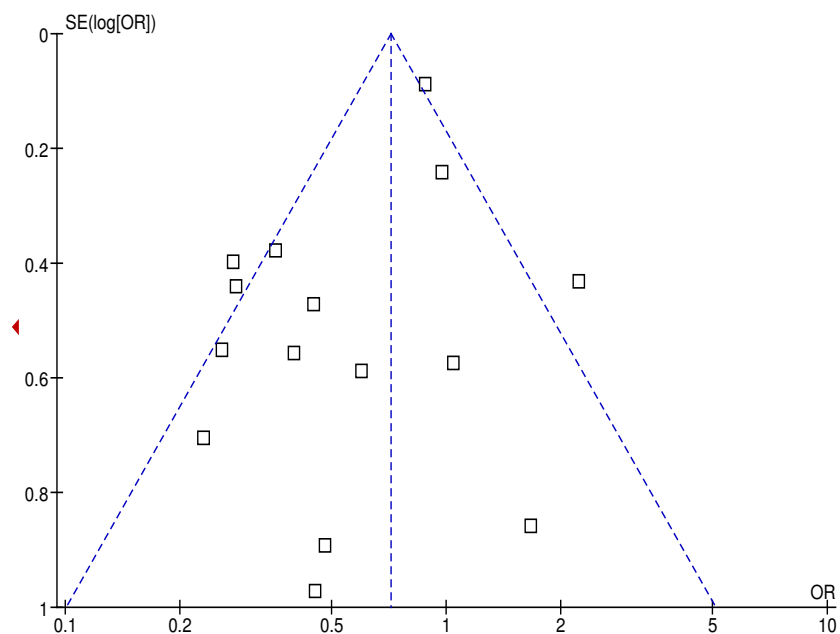
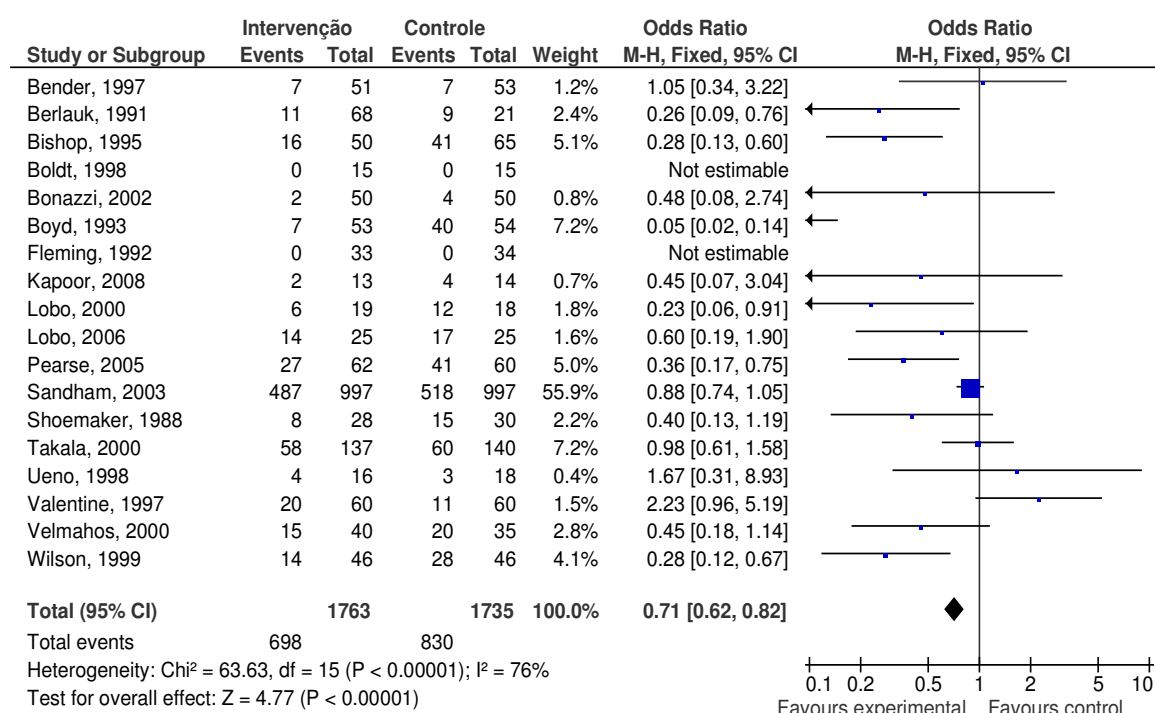


Gráfico em funil enviesado.

GRÁFICO 42- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle nos estudos que utilizaram as variáveis IC, IDO2, IVO2 como objetivos de otimização hemodinâmica

Resultado: Disfunção Orgânica



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de disfunção orgânica

Estatística: $Z = 4,77$ $p < 0,05$

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: $\text{Chi}^2 = 63,63$ $p < 0,05$

$I^2 = 76\%$ Heterogeneidade com considerável importância

Interpretação: Os achados são heterogêneos, porém demonstram uma redução significativa na taxa de disfunção orgânica

GRÁFICO 43- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado Disfunção Orgânica, nos estudos que utilizaram as variáveis SVO2, SVCO2 como objetivos de otimização hemodinâmica

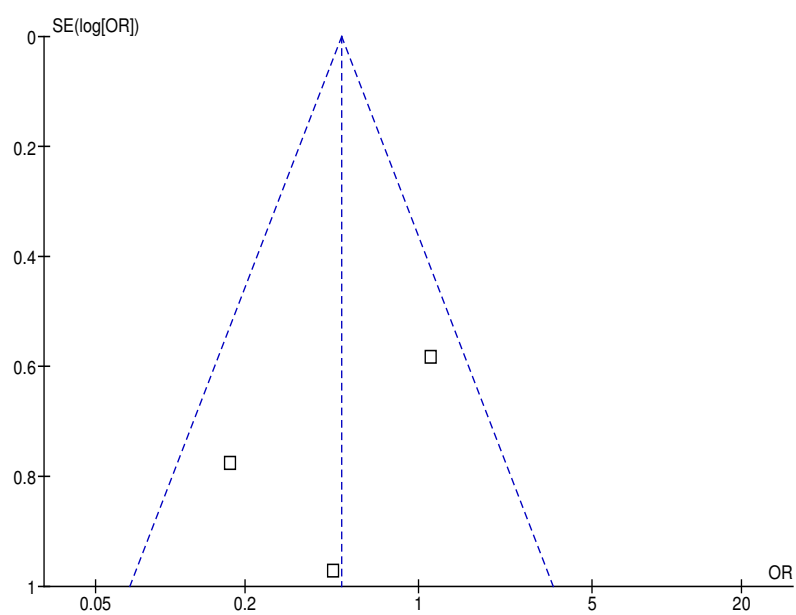
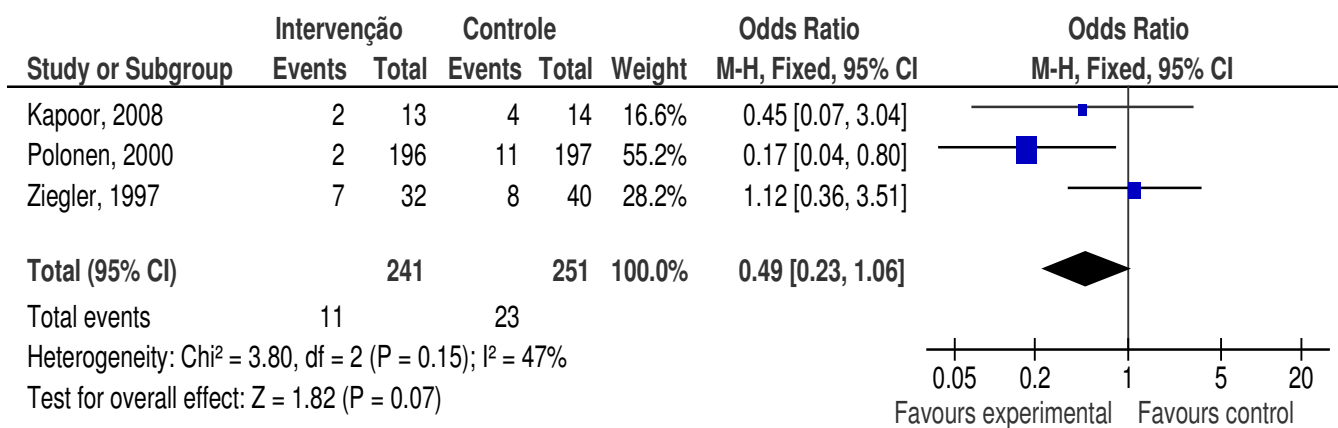


Gráfico em funil com poucos estudos.

GRÁFICO 44- Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle nos estudos que utilizaram as variáveis SVO₂, SVCO₂ como objetivo de otimização hemodinâmica

Resultado: Disfunção Orgânica



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de disfunção orgânica

Estatística: Z = 1,82 p > 0,05

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Estatística: Chi² = 3,80 p > 0,05

I² = 47% Heterogeneidade com moderada importância

Interpretação: Os achados são homogêneos, e não demonstram uma redução significativa na taxa de disfunção orgânica

GRÁFICO 45- Estimativa da magnitude do potencial viés de publicação e seu efeito sobre as estimativas-sumário, com relação ao resultado Mortalidade, nos estudos que utilizaram a variável Lactato como objetivos de otimização hemodinâmica

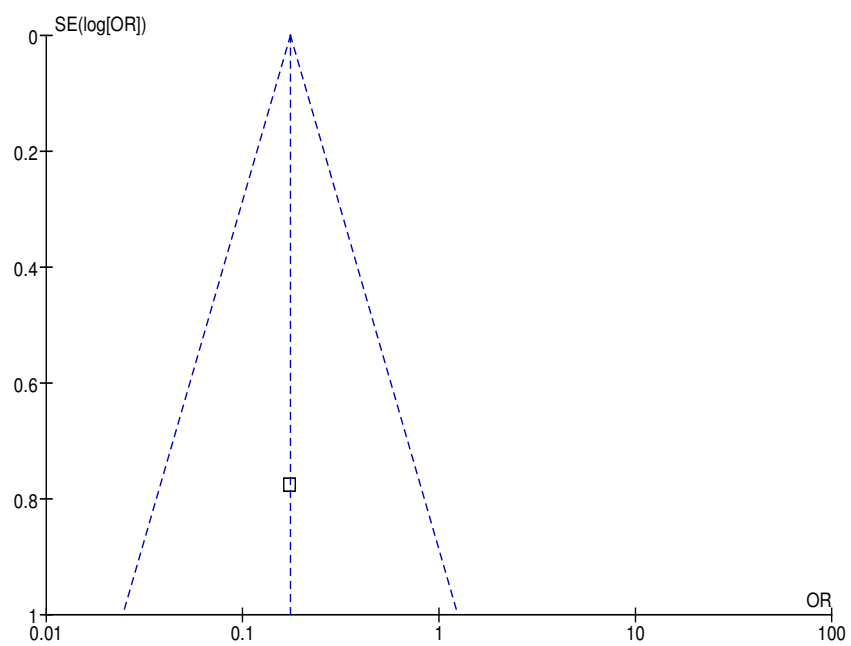
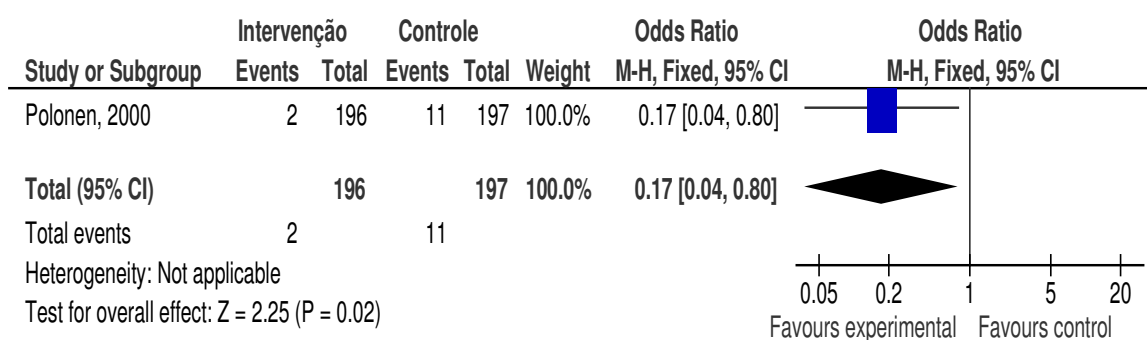


Gráfico em funil com um estudo apenas.

GRÁFICO 46 - Metanálise

Otimização Hemodinâmica versus Grupo Controle nos estudos que utilizaram a variável Lactato como objetivo de otimização hemodinâmica

Resultado: Disfunção Orgânica



1ª Hipótese nula: A otimização hemodinâmica não reduz taxa de disfunção orgânica

Estatística: $Z = 2,25$ $p < 0,05$

2ª Hipótese nula: os achados dos ensaios clínicos são homogêneos

Não aplicável

$I^2 =$ Não aplicável

Interpretação: Os achados demonstram uma redução significativa na taxa de disfunção orgânica

DISCUSSÃO

5- DISCUSSÃO

Existe um subgrupo de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, que tem um potencial para complicações no período perioperatório maior que os demais.

Para responder questões sobre possíveis intervenções com objetivo de reduzir esse potencial, o melhor tipo de estudo primário é o ensaio clínico aleatório controlado, sendo a revisão sistemática desses ensaios clínicos, o melhor tipo de estudo secundário (Atkins, Best et al. 2004).

A revisão sistemática, quando apresenta uma boa qualidade metodológica, consegue analisar e criticar uma quantidade enorme de informações, levando a uma decisão clínica baseada na melhor evidência possível (Montori and Guyatt 2002).

Realizou-se uma busca na literatura sendo recuperado um número de quatro revisões sistemáticas, prévias a esta, cujo objetivo era avaliar otimização hemodinâmica em pacientes cirúrgicos. Com exceção de uma (Boyd 2003), todas as outras mesclavam pacientes cirúrgicos e clínicos (Heyland, Cook et al. 1996); (Kern and Shoemaker 2002); (Poeze, Greve et al. 2005).

Boyd (2003) chama a atenção para o fato de que, apesar de ter encontrado um odds ratio para a redução da mortalidade de 0,45 (0,33-0,60 com 95% de intervalo de confiança) nos 17 estudos clínicos aleatórios, existe a necessidade de mais pesquisas em relação às reservas fisiológicas limitadas destes pacientes e de estratégias de tratamento.

Heyland (1996), talvez a primeira revisão sistemática sobre estudos clínicos aleatórios designados para atingir valores supranormais de IC, IDO2 e IVO2 em pacientes críticos, atribuiu um rigor metodológico e selecionou apenas sete artigos de 64 identificados e concluiu que existe uma tendência não estatisticamente significativa de diminuição da taxa de mortalidade, risco relativo de 0,86 (0,62 – 1,20 com 95% de intervalo de confiança), sendo que em dois estudos que iniciaram preoperatoriamente o protocolo de otimização o risco relativo foi 0,20 (0,07 – 0,55 com 95% de intervalo de confiança), contrastando significativamente com os resultados dos estudos remanescentes que iniciaram após admissão em terapia intensiva, e que tiveram um risco relativo combinado estimado em 0,98 (0,79 – 1,22 com 95% de intervalo de confiança, $p < 0,01$).

Kern (2002), revisando estudos aleatórios controlados que tinham como objetivo hemodinâmico valores de IC $> 4,5$ l.min.m², IDO2 > 600 ml.min.m² e IVO2 > 170 ml.min.m², utilizando infusão de líquidos intravenosos e/ou drogas inotrópicas, relatou uma diminuição na taxa de mortalidade dos 21 artigos selecionados, apenas no subgrupo de pacientes com taxa de

mortalidade no grupo controle maior que 20% e que iniciaram o protocolo de otimização hemodinâmica antes da falência orgânica se instalar. Utilizando método baseado na variância, o resultado para esse subgrupo foi $-0,23(\pm 0,07)$, $p < 0,05$.

Poeze (2005) relacionou os estudos clínicos recuperados através de uma revisão sistemática da literatura com suas respectivas qualidades metodológicas, utilizando uma tabela de pontuação validada anteriormente (Chalmers, Smith et al. 1981). No total de 30 estudos selecionados, tanto em pacientes cirúrgicos quanto em pacientes clínicos, houve uma redução na taxa de mortalidade combinada, quando se utilizou intervenções para otimização hemodinâmica, com uma razão de risco relativo de 0,75 (0,62 – 0,90 com 95% de intervalo de confiança). Quando os estudos incluíram pacientes com sepse ou disfunção orgânica, foram analisados separadamente, e não foi demonstrado benefício, tendo uma razão de risco relativo de 0,92 (0,75 – 1,11 com 95% de intervalo de confiança).

Assim, há a necessidade de constante atualização científica para esse assunto tão complexo e contraditório, motivando esta revisão sistemática e todas as outras que ainda virão, na tentativa de elucidar, baseada na melhor evidência possível, todas as questões pertinentes (Cook and Guyatt 1994).

5.1 – DISCUSSÃO DA METODOLOGIA

A partir da década de 80, surgiu à conscientização da necessidade de revisões, em uma forma sistematizada, da literatura médica, analisando as repercussões epidemiológicas das intervenções realizadas dentro da área médica, seja ela clínica ou cirúrgica. Através desse tipo de análise é possível desenvolver diretrizes ou orientações baseadas nas revisões bibliográficas consideradas de boa qualidade metodológica (Schoenfeld, Guyatt et al. 1999).

Por tanto, diferente da revisão narrativa tradicional que apresenta aspectos mais abertos, sem protocolos rígidos para a sua realização, ficando a seleção dos artigos por conta da subjetividade do julgamento do autor, a revisão feita de maneira sistemática, procura identificar, selecionar e avaliar estudos primários, permitindo a somatória (metanálise) de seus resultados, com o objetivo de responder a uma pergunta específica (Mills, Montori et al. 2005).

Esta revisão sistemática foi realizada nos moldes determinados pela Colaboração Cochrane, e comparando os resultados com as outras revisões já publicadas.

5.1.1 – FORMULAÇÃO DA PERGUNTA

Com a população e a terapêutica a ser estudada bem estabelecida, ou seja, intervenções para otimizar a hemodinâmica de pacientes cirúrgicos de alto risco, diferente das outras revisões sistemáticas recuperadas na literatura médica, foi excluído da revisão os estudos com pacientes mistos (clínicos e cirúrgicos no mesmo estudo) e os que tinham pacientes com sepse grave e/ou choque séptico como população alvo, já que esses últimos tinham desde o início do protocolo, a presença de pelo menos uma disfunção orgânica, e portanto, o objetivo não seria otimizar uma possível hipoperfusão tissular e sim tratar o distúrbio hemodinâmico que estaria levando-os a falência orgânica, e conforme estudos prévios, eles não se beneficiam de uma supranormalização da sua hemodinâmica (Kern and Shoemaker 2002).

5.1.2 – LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Igualmente às outras revisões sistemáticas, as bases de dados primárias como MEDLINE, EMBASE, LILACS, foram consultadas no sentido de recuperar os estudos publicados (Montori, Wilczynski et al. 2005), porém, devido a problemas logísticos, a procura pelos possíveis estudos não publicados não foi realizada, aumentando assim, a chance de viés de publicação desta revisão sistemática.

Questões relacionadas com intervenções terapêuticas são melhores respondidas por estudos clínicos aleatórios, controlados e encobertos (Guyatt, Sackett et al. 1993), por tanto, uma estratégia de busca desses estudos foi realizada utilizando o truncamento de palavras chaves e modificando para cada base de dados pesquisada. Com a utilização do método de pesquisa proposto por esta revisão, foram incluídos 31 estudos clínicos aleatórios, um número superior ao das revisões feitas por Heyland et al. (1996) que foi de 7 artigos, Kern & Shoemaker (2002) que recuperou 21 estudos, Boyd (2003) 17 e Poetze et al. (2005) que incluiu 30 artigos, provavelmente por ter sido aceito tanto os estudos com taxa de mortalidade zero no seu grupo controle quanto todo o objetivo de intervenção terapêutica aplicada a pacientes cirúrgicos de alto risco.

5.1.3 – AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS

Após a recuperação dos artigos na literatura, os 31 estudos clínicos incluídos para a revisão final foram submetidos a uma avaliação da qualidade metodológica (Guyatt, Sackett et al. 1994), utilizando uma tabela de pontuação proposta e validada por (Chalmers, Smith et al. 1981), e previamente utilizada nas revisões feitas por Heyland et al. (1996) e Poetze et al. (2005) cujo conteúdo se encontra no Anexo 2

Conforme A FIGURA 10, a média da pontuação dos estudos incluídos foi 9,48, isso representa 59,27% da pontuação total de 16,

comparando com as revisões que utilizaram a mesma validação, Heyland et al.(1996) encontraram uma representação de 52,74% e Poeze et al. (2005) encontraram 57%, não houve discrepâncias, porém chama atenção a deficiência metodológica da maioria dos estudos clínicos primários que utilizaram intervenções terapêuticas com objetivo de aumentar variáveis hemodinâmicas, podendo ser um grande fator confusional na elaboração final do efeito-sumário.

5.1.4 – COLETA DE DADOS

Foi utilizado um formulário padrão (Anexo 1), para coleta de dados, sendo os desfechos clínicos utilizados em grau de importância decrescente: Taxa de mortalidade, Taxa de morbidade (definida como número de pacientes que tiveram pelo menos uma disfunção orgânica, contra aqueles que não tiveram nenhuma) e dias de internação hospitalar, optou-se para as variáveis dicotômicas taxa de mortalidade e morbidade (presença ou ausência de pelo menos uma disfunção orgânica) o modelo de análise de Mantel-Haenszel, com efeito fixo, determinando a razão de chances (odds ratio) com intervalo de confiança de 95% por ser o método padrão da Colaboração Cochrane, inclusive o seu software REVMAN ®, vem calibrado para esse método. O mesmo método foi utilizado por Boyd (2003), sendo que Heyland et al.(1996) e Poeze et al. (2005) utilizaram a diferença de risco relativo e Kern & Shoemaker (2002) utilizaram o método baseado na variância inversa para calcular seu efeito-sumário.

Outra particularidade da metanálise é a presença de resultados homogêneos como condição metodológica para se combinar os resultados sob a forma de efeito-sumário, onde cada resultado é tratado como se contribuísse para testar uma mesma intervenção em circunstâncias parecidas, assim como para os outros estudos incluídos na análise. Se os resultados dos vários estudos não forem semelhantes, é possível que os estudos não tenham testado exatamente a mesma intervenção em contextos semelhantes. Infelizmente, os testes estatísticos formais costumam ter baixo poder para detectar a heterogeneidade. Assim, foi utilizado nesta revisão o teste de I^2 , que calcula a porcentagem da variação total dos estudos que se deve à heterogeneidade. A Colaboração Cochrane estimula essa abordagem. Sob o ponto de vista prático, essa heterogeneidade quando encontrada deve ser avaliada para se encontrar as fontes. Assim cada gráfico de efeito sumário traz uma interpretação do I^2 no final do mesmo. Além desse teste, foi calculado o teste de qui-quadrado para esse fim com $p < 0,05$ para rejeitar a hipótese nula de que os estudos são homogêneos.

Com relação à estimativa da magnitude do potencial viés de publicação, já que por motivos logísticos não houve uma procura por potenciais artigos não publicados (lembrando que o mais provável tipo de estudo não publicado é aquele de pequeno porte e/ou que contenha ausência de associação entre o fator causal ou intervenção e os desfechos), foi utilizado a curva em funil, onde na ausência de viés de publicação, se os tamanhos de amostra (ou peso do estudo) forem plotados contra os desfechos, o resultado

deve apresentar uma curva em forma de funil com o ápice próximo da estimativa-sumário do efeito, no caso razão de chances (odds ratio). Há uma curva em funil para cada gráfico de efeito-sumário e sua respectiva interpretação.

5.2- DISCUSSÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS CLÍNICOS

A figura 10 demonstra a distribuição conforme a pontuação da avaliação metodológica dos estudos incluídos na revisão. Em uma escala que variou de 0 a 16 pontos, a média foi 9,48, a mediana foi 9 e a moda 10, sugerindo uma distribuição próxima da normal. Com isso, foi realizada uma divisão, para realização de metanálise com os resultados Mortalidade e Morbidade (presença de pacientes com pelo menos uma disfunção orgânica), em estudos clínicos com pontuação entre 0 e 9 (abaixo da média) e entre 10 e 16 (acima da média). Os de menor rigor metodológico mostraram um benefício maior em favor da otimização hemodinâmica peroperatória diminuindo as chances de morte ($p < 0,05$, Gráfico 2) e aparecimento de disfunção orgânica ($p < 0,05$, Gráfico 6) no pós-operatório, do que os de maior rigor metodológico, que demonstraram uma redução significativa em favor da otimização apenas na redução da disfunção orgânica ($p < 0,05$, Gráfico 8) e uma tendência à redução da mortalidade ($p = 0,13$, Gráfico 4); Poeze (2005) obteve o mesmo resultado com um odds ratio de 0,45 (0,32-0,64 com 95% de intervalo de confiança) para os estudos com um menor rigor metodológico e 0,84 (0,66-1,07

com 95% de intervalo de confiança) para os estudos com maior rigor metodológico. Sendo assim não se pode relacionar o resultado da otimização hemodinâmica a um melhor desenho metodológico dos estudos clínicos incluídos nesta revisão.

5.3– CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A literatura médica demonstra que os pacientes cirúrgicos com piores resultados são idosos, com doenças coexistentes e que se submetem a cirurgias de urgência e/ou emergências (Boyd and Bennett 1999).

Kern (2005) dividiu a sua metanálise em dois grandes grupos, conforme a taxa de mortalidade no grupo controle, um com taxa menor que 15% e outro com taxa igual ou superior a 20%, mais grave, e que melhor se beneficiou da otimização hemodinâmica quando ela foi realizada precocemente, antes do desenvolvimento das falências orgânicas. O grande detalhe é que, dos 7 estudos clínicos que compuseram o grupo de maior mortalidade, 6 diziam respeito a pacientes cirúrgicos (cirurgias de urgência e politraumatizados) e apenas 1 a pacientes clínicos.

Por tanto, para definir melhor os resultados desta revisão, os 31 estudos clínicos aleatórios controlados com pacientes cirúrgicos ou politraumatizados, foram divididos em 3 subgrupos conforme a taxa de mortalidade no grupo controle (Figura 3); um primeiro com taxa de mortalidade

entre 0 e 10% no seu grupo controle, no qual se espera uma população menos grave; um segundo com taxa de mortalidade intermediária, entre 10 e 20%; e finalmente, um terceiro com taxa de mortalidade acima de 20%, sendo esse último grupo, provavelmente, os de maior gravidade e que se beneficiariam desta otimização, principalmente antes de desenvolver disfunções orgânicas.

Assim, com relação aos desfechos estudados, taxa de mortalidade, taxa de morbidade (relacionada ao número de pacientes que desenvolveram pelo menos uma disfunção orgânica no pós-operatório) e redução de dias de internação hospitalar, as metanálises demonstraram uma redução estatisticamente significativa tanto na redução da taxa de mortalidade - odds ratio de 0,71 com 95% de intervalo de confiança entre 0,58 - 0,87 (Gráfico 10), quanto no número de pacientes com disfunção orgânica - odds ratio de 0,64 com 95% de intervalo de confiança entre 0,57 - 0,73 (Gráfico 12) e diminuindo o tempo de internação hospitalar - diferença de médias de -1,06 com 95% de intervalo de confiança entre - 1,19 / - 0,93 (Gráfico14), quando todos os 31 estudos clínicos foram incluídos juntos. Embora os resultados se apresentem de uma maneira geral heterogêneos e com algum grau de viés de publicação, fica claro o benefício para pacientes cirúrgicos de alto risco, que sua hemodinâmica seja otimizada perioperatoriamente.

Já com relação ao subgrupo menos grave, com taxa de mortalidade no grupo controle de 0 a 10%, não há diferença estatisticamente significativa em se realizar ou não otimização hemodinâmica

peroperatoriamente, quando se pensa em reduzir mortalidade - odds ratio de 0,96 com 95% de intervalo de confiança entre 0,72 - 1,27 (Gráfico 16), porém há benefício na redução de disfunções orgânicas - odds ratio de 0,75 com 95% de intervalo de confiança entre 0,65 - 0,86 (Gráfico 22) e no tempo de internação hospitalar - diferença de médias de -0,80 com 95% de intervalo de confiança entre -0,93/ -0,66 (Gráfico 28). As características desses 3 578 pacientes que fizeram parte desse subgrupo são muito diferentes dos pacientes considerados de alto risco (Shoemaker, Appel et al. 1988), ou seja, são pacientes mais jovens (média de idade menor que 65 anos), submetidos a cirurgias de grande porte porém, de maneira eletiva, com um tempo hábil para compensar possíveis comorbidades. Mesmo assim, há benefício, com menos complicações pós-operatórias e conseqüentemente menos tempo de internação hospitalar na otimização hemodinâmica, mesmo em pacientes menos graves.

No grupo intermediário, com taxa de mortalidade do grupo controle entre 10 e 20%, também não houve diferença estatisticamente significativa na redução da taxa de mortalidade - odds ratio de 1,02 com 95% de intervalo de confiança entre 0,66 - 1,57 (Gráfico 18) dos 630 pacientes estudados nessa condição, porém há diminuição importante do número de disfunção orgânica- odds ratio de 0,61 com 95% de intervalo de confiança entre 0,44 - 0,85 (Gráfico 24) e de dias de internação hospitalar- diferença de médias de -15,36 com 95% de intervalo de confiança entre -17,46/ -13,26 (Gráfico 30). Chama a atenção o fato que em dois estudos, um com

duodenopancreatectomia (Boldt, Papsdorf et al. 1998) e outro com hepatectomias (Ueno, Tanabe et al. 1998), duas condições sabidamente potenciais de complicações, não houve mortes no grupo submetido à otimização hemodinâmica.

O único grupo com redução estatisticamente significativa na taxa de mortalidade foi aquele em que em seu grupo controle, ela superava os 20%, os 622 pacientes estudados nesse grupo, tiveram uma redução no seu odds ratio para mortalidade (Gráfico 20) de 0,33 (0,22-0,49 com 95% de intervalo de confiança), sendo os resultados caracterizados estatisticamente como homogêneos. Houve também redução no número de pacientes com disfunções orgânicas (Gráfico 26) no pós-operatório (odds ratio de 0,38 com 95% de intervalo de confiança entre 0,26 - 0,56), e dos dias de internação hospitalar- diferença de médias de -4,04 com 95% de intervalo de confiança entre -4,54/ - 3,53 (Gráfico 32), corroborando com os achados das outras revisões feitas por Kern (2002) e Poeze (2005).

5.4 – DETERMINAÇÃO DO DÉBITO CARDÍACO ATRAVÉS DO CATETER DA ARTÉRIA PULMONAR NOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A utilização do cateter da artéria pulmonar para monitorização do débito cardíaco a beira do leito, embora seja considerado padrão ouro, vem sendo questionada ao longo dos últimos anos. Em um dos estudos incluídos nesta revisão, o grupo submetido à intervenção hemodinâmica foi manejado

com o cateter da artéria pulmonar, não sendo evidenciado nenhum benefício em relação ao grupo que não utilizou o cateter (Sandham, Hull et al. 2003). Existem estudos inclusive, mostrando um aumento da mortalidade com o uso do cateter (Connors, Speroff et al. 1996).

Todavia, o cateter da artéria pulmonar é apenas um instrumento de monitorização diagnóstica e não uma modalidade terapêutica. A modulação hemodinâmica proporcionada, como a titulação da infusão de fluídos e drogas vasoativas peroperatórias, pode melhorar os resultados clínicos e não o uso isolado do cateter (Vincent and De Backer 2004).

Um estudo europeu multicêntrico investigou a utilização do cateter da artéria pulmonar em pacientes de terapia intensiva, e não encontrou associação entre aumento de mortalidade e uso do cateter da artéria pulmonar (Sakr, Vincent et al. 2005).

O fato é que, dos 31 estudos clínicos aleatórios que fizeram parte desta revisão sistemática, 19 deles (61,29%) utilizaram o cateter da artéria pulmonar acoplado a algum tipo de protocolo para otimização hemodinâmica peroperatória (Figura 9). A metanálise demonstrou uma redução estatisticamente significativa na taxa de mortalidade, com uma redução no odds ratio de 0,71 (0,57 – 0,89 com 95% de intervalo de confiança), existindo assim, um benefício evidente na utilização do cateter em pacientes de alto risco cirúrgico (Gráfico 34), de maneira precoce, antes da instalação de disfunções

orgânicas no pós-operatório, em contraste com a falta de benefício quando ele é utilizado em terapia intensiva, com disfunções orgânicas presentes (Gattinoni, Brazzi et al. 1995), e existindo até mesmo um aumento na mortalidade com o seu uso tardio em pacientes graves (Hayes, Timmins et al. 1994).

5.5 – PERFIL DAS VARIÁVEIS DE PERFUSÃO TECIDUAL

Uma vez instalado o quadro de hipoperfusão tissular e iniciado mecanismos reflexos de compensação, variáveis clínicas, ditas também de variáveis tradicionais, são úteis na identificação inicial, porém são limitadas na sua habilidade de acompanhamento do mesmo (Mikhail 1999). Na realidade, embora rotineiramente monitorizadas no intra-operatório, são incapazes de reconhecer distúrbios de perfusão tissular quando estão presentes estados inflamatórios e alterações de microcirculação (Shoemaker, Wo et al. 1999). Dessa forma, por exemplo, níveis pressóricos normais não garantem adequada perfusão tecidual (Mikhail 1999).

A pressão arterial sanguínea tem uma função crucial na determinação da perfusão de vários órgãos incluindo cérebro, rim, coração, intestino, sendo a pressão arterial média, um indicador melhor do que as medidas sistólica ou diastólica isoladas, refletindo os limites de autoregulação do fluxo sanguíneo tecidual (Pinsky and Payen 2005). Uma vez iniciado os mecanismos compensatórios do estado de má perfusão tecidual, aparecem alterações de frequência cardíaca e vasoconstrição que manterão a pressão

arterial média em níveis normais até o momento em que entrarem em exaustão. Assim a monitorização isolada da pressão arterial falha em demonstrar alterações precoces de má perfusão tecidual (Rady 2005). A utilização da pressão arterial sanguínea como um objetivo durante a reanimação volêmica não foi suficiente para discriminar hipovolemia, sendo necessário recorrer a medidas diretas de fluxo ou a outros marcadores como lactato, saturação venosa de oxigênio, déficit de bases, em pacientes politraumatizados atendidos em sala de emergência (Pinsky and Payen 2005), e em pacientes que se mantiveram estáveis hemodinamicamente, submetidos às cirurgias de alto risco (Meregalli, Oliveira et al. 2004). Esta situação pode caracterizar choque críptico ou hipóxia oculta e se relaciona ao aumento de morbimortalidade quando não reconhecida e não tratada precocemente (Rivers, Nguyen et al. 2001).

A frequência cardíaca é outra variável monitorizada durante a reanimação hemodinâmica. Infelizmente ela é suscetível a uma série de fatores (uso de medicamentos, presença de marca-passo, atletas condicionados por exemplo), tornando-a um indicador inespecífico para determinação precoce de má perfusão, inclusive outras situações, como dor, ansiedade, febre, podem alterá-la sem que exista estados de choque instalado (Mikhail 1999).

Diminuição do nível de consciência é sugestivo de hipoperfusão cerebral. Apesar da sua importância em determinar a progressão do choque, muitas condições podem alterá-lo, uso de drogas ou

álcool, sem que exista distúrbio de perfusão sanguínea, ou até mesmo, pode-se perder a chance de monitorizá-lo de maneira seriada, quando há necessidade de sedação e intubação orotraqueal (Mikhail 1999).

Débito urinário se constitui num valioso indicador de perfusão renal e mesmo perfusão sanguínea global, porém também é afetado por outros fatores como uso de diuréticos, condições clínicas prévias como falência renal ou cardíaca. Assim um débito urinário adequado, usado sozinho como objetivo de reanimação volêmica nem sempre reflete adequada perfusão tecidual (Mikhail 1999).

Avaliação da perfusão cutânea inclui verificação de cor, temperatura, tempo de enchimento capilar. Durante estados de choque, mecanismos compensatórios causam vasoconstrição e diminuição da perfusão cutânea que são traduzidos como pele fria, úmida, com lentificação do enchimento capilar. Estas alterações são de difícil quantificação e são considerados sinais tardios de hipovolemia (Pinsky and Payen 2005).

Infelizmente, tem sido demonstrado que a monitorização isolada das variáveis acima citadas, possuem uma correlação muito fraca com oxigenação e perfusão tecidual sistêmica (Rady 2005), podendo se normalizar durante a reanimação, a despeito da existência de débito de oxigênio, falhando no reconhecimento de estados de choque compensado e necessidade de prolongar a reanimação hemodinâmica (Rivers, Nguyen et al. 2001).

Portanto é necessário adicionar outros índices de perfusão tecidual às variáveis clínicas, contribuindo assim, para um reconhecimento mais precoce de hipóxia tissular e diminuindo disfunções orgânicas pós-operatórias (Rady 2005).

5.5.1 – VARIÁVEIS GLOBAIS DE PERFUSÃO TECIDUAL

A habilidade de mensurar de maneira rotineira variáveis como saturação de oxigênio no sangue venoso misto e arterial, bem como estimar débito cardíaco, calcular o transporte (DO_2) e consumo (VO_2) de oxigênio, permitiu a formulação do conceito de dependência patológica (Cain 1984).

Segundo esse conceito, haveria uma relação linear entre DO_2 e VO_2 , na qual existe utilização de oxigênio e metabolismo aeróbico, independente de alterações no seu fornecimento, ou seja, uma independência fisiológica, até um determinado ponto dessa relação em que a utilização de oxigênio se torna dependente do seu fornecimento, gerando um déficit de metabolismo aeróbico e presença de metabolismo anaeróbico - dependência patológica (Cain 1984). Portanto, a monitorização dessas variáveis ditas globais de perfusão tecidual pode melhorar os resultados em pacientes submetidos à cirurgia de alto risco (Shoemaker, Appel et al. 1986).

5.5.2 – DÉBITO DE OXIGÊNIO

Estudos referindo principalmente a fisiologia do exercício intenso em poucos minutos, levaram ao conceito de débito de oxigênio, ou seja, durante o esforço o consumo de oxigênio aumenta de 0,2-0,3 l/min (taxa metabólica ao repouso) para 3-5 l/min, mantendo-se neste nível até o final do exercício muscular. O consumo de oxigênio então declina de maneira exponencial, porém, mantém-se maior que os níveis basais, para o qual retorna após 20 minutos a 2 horas. Este “consumo de oxigênio extra” foi chamado de “débito de oxigênio”, refletindo o consumo de adenosina trifosfato (ATP) pela contração muscular que excede sua síntese devido ao fornecimento de oxigênio insuficiente (di Prampero and Ferretti 1999).

O lactato produzido pelo músculo através da utilização da via anaeróbica é transferido para o fígado, o qual o converte em glicose, que então, retorna ao músculo para ser transformada em glicogênio. Assim o “débito de oxigênio do músculo” foi pago pelo fígado. Dessa forma, o conceito da presença de um “débito de oxigênio” a ser pago, acompanhou a evolução do estudo da hemodinâmica a partir da introdução do cateter da artéria pulmonar na prática clínica, e continua até hoje, sendo motivo de intenso debate (di Prampero and Ferretti 1999).

Pode-se dizer que o transporte de oxigênio (DO₂) se inicia quando o oxigênio é captado da atmosfera, difundindo-se do espaço

alveolar para o sangue capilar, onde é transportado ligado à hemoglobina e, em pequena quantidade, dissolvido no plasma. Então, através do débito cardíaco (DC), o fluxo sanguíneo é distribuído na circulação sistêmica e, posteriormente, na microcirculação. Finalmente, o oxigênio é liberado da hemoglobina e se difunde do espaço intravascular para o espaço intracelular, onde é utilizado para manter as funções vitais, o que se traduz na obtenção de energia, através do ciclo de Krebs e da cadeia respiratória (Hameed, Aird et al. 2003).

Processos celulares essenciais, tais como transporte de membrana, síntese protéica, trabalho mecânico podem ser afetados caso a quantidade de ATP não seja adequada, assim, se a disponibilidade de oxigênio é limitada, os estoques de energia são esgotados e o consumo de oxigênio fica dependente do seu fornecimento (Hameed, Aird et al. 2003).

Nos estados de má perfusão tissular, a causa mais importante para o desequilíbrio intracelular decorre da hipoxemia e da disóxia. Quatro motivos principais levam à disóxia celular:

- a) Inadequada oferta de oxigênio decorrente de má perfusão aos tecidos. Esta situação pode ser encontrada em condições de baixo débito cardíaco, determinadas por falta de volume circulante (grandes hemorragias, desidratação extremas), ou por falência de bomba cardíaca (choque cardiogênico).

- b) Inadequada oferta de oxigênio por um conteúdo de oxigênio no sangue arterial insuficiente. Esta situação ocorre em pacientes com reduzido potencial de transporte de oxigênio por perda de hemoglobina (anemia extrema), ou ainda, em pacientes com concentração de hemoglobina normal, mas com acentuada dessaturação resultando em grave hipoxemia, freqüentemente encontrada nos casos em que a troca gasosa pulmonar está comprometida por pneumopatia grave.
- c) Inadequada extração de oxigênio. Há fluxo tecidual adequado, conteúdo de oxigênio do sangue arterial normal, mas há incapacidade de liberação do oxigênio pela hemoglobina. Esta situação, muito rara, pode ocorrer em casos de extremo desvio da curva de dissociação de hemoglobina para a esquerda, como na hipotermia profunda, alcalose extrema ou ainda, na redução do fosfato orgânico intra-eritrocitário, o 2,3 difosfoglicerato (2,3DPG).
- d) Inadequada utilização de oxigênio. Decorrente de processos ainda mal compreendidos, que desestruturam o metabolismo intermediário e que têm sido relatados como “hipóxia citopática” (Lobo, De Backer et al. 2003).

Primeiramente, a hipóxia leva a uma resposta sistêmica, gerada por um aumento da atividade do sistema nervoso simpático

(CHERNIACK, 2004), levando junto com o controle tissular intrínseco, à redistribuição de fluxo sanguíneo (Vallet, Chopin et al. 1993).

Segundo, a falta de oxigênio é reconhecida pelas células por uma variedade de sensores de oxigênio (Wenger 2000), cuja ativação, em última análise promove um aumento das vias glicolíticas e diminui as enzimas relacionadas ao ciclo de Krebs (Ratcliffe, O'Rourke et al. 1998), maximizando a produção de ATP anaeróbico e lactato. Pode ocorrer também, em alguma extensão, uma diminuição no consumo de oxigênio, de maneira particular para a síntese protéica, como observado em músculo cardíaco, músculo esquelético, e hepatócitos (Schumacker, Chandel et al. 1993).

De fato, a resposta adaptativa do doente crítico pode consistir em uma modesta diminuição do consumo de oxigênio devido à diminuição do metabolismo celular e aumento da utilização da glicólise anaeróbica. A depressão metabólica (diminuição do VO_2) pode ser vista como parte da relação de dependência DO_2/VO_2 , enquanto que o aumento da energia anaeróbica resulta em aumento do lactato e acidose (Gnaiger 2003).

Tem sido sugerido que estados de acidose pode ter efeitos protetores durante hipóxia severa (Portner, Finke et al. 1996). Na realidade, embora por mecanismos ainda não completamente elucidados, algumas evidências experimentais sugerem uma inibição pH-dependente, dos canais de

troca iônica Na^+/H^+ e Na^+/Ca^+ , levando a redução do consumo de energia da atividade Na^+/K^+ ATPase (Atsma, Bastiaanse et al. 1996).

Contudo isso, dificilmente uma célula se manteria viva por longo período de privação de oxigênio. De fato, a produção de energia anaeróbica é muito ineficiente, a extrema acidose pode inibir a via glicolítica e a diminuição da síntese protéica pode levar às alterações estruturais da mitocôndria, incompatíveis com a vida (Atsma, Bastiaanse et al. 1996).

A quantidade de oxigênio disponível na célula é determinada por um número de fatores centrais e periféricos. Os fatores centrais dependem de adequada função cárdio-respiratória (índice cardíaco e pressão parcial de oxigênio arterial) e da concentração de hemoglobina. Fatores periféricos dependem da distribuição do débito cardíaco aos vários órgãos, e a regulação da microcirculação, a qual é determinada pelo controle autonômico do tônus vascular, por respostas microvasculares locais, e o grau de afinidade da molécula de hemoglobina pelo oxigênio.

Entre os fatores centrais, o débito cardíaco é mais importante que o conteúdo arterial de oxigênio, no que diz respeito ao transporte de oxigênio (DO_2). A diminuição da hemoglobina ou da saturação de oxigênio arterial pode ser compensada por um aumento do débito cardíaco, o contrário não é verdadeiro, uma transfusão sanguínea para compensar uma possível queda do débito cardíaco pode diminuí-lo ainda mais por um aumento da

viscosidade (De Backer 2000). Portanto, as alterações nos fatores centrais e periféricos que determinam o fornecimento de oxigênio e nutrientes (perfusão tissular), influenciarão o aparecimento de complicações, em última análise falência orgânica e morte, no pós-operatório de cirurgias de grande porte.

Vários estudos experimentais em animais, usando diferentes modelos, têm mostrado que o consumo de oxigênio (VO_2) permanece independente de seu transporte em ampla extensão de valores, devido a uma adaptação da taxa de extração (TE) de oxigênio celular. Assim, quando se reduz agudamente o DC, a TE aumenta, permanecendo o VO_2 estável, até um valor de DO_2 , chamado DO_2 crítico, quando o VO_2 começa a diminuir. Um progressivo aumento de lactato sanguíneo ocorre, indicando metabolismo anaeróbio (Cain 1977).

Na presença de mediadores inflamatórios, o VO_2 pode se tornar dependente do DO_2 mesmo quando este último está normal ou elevado (Zhang and Vincent 1993). Em humanos, essa relação DO_2/VO_2 bifásica foi observada em hemodiluição profunda (van Woerkens, Trouwborst et al. 1992), e durante a retirada da terapia de suporte (Ronco, Fenwick et al. 1993). Juntas, estas observações podem caracterizar os principais tipos de alteração de perfusão tecidual (alterações de volemia, cardíacas, obstrutivas ou distributivas).

Devido à sua complexidade, a aplicação destes conceitos não é tão uniforme e é menos convincente que nos estudos em animais. A primeira limitação deriva das dificuldades encontradas pela presença de fatores confusionais nos pacientes, que diferem a respeito da gravidade do choque, perfil hemodinâmico, estágio de evolução da doença e intervenções terapêuticas. Inclusive alguns autores chamam a atenção sobre a possibilidade de existirem armadilhas metodológicas no estudo da relação DO_2/VO_2 , estas incluem alterações na demanda de oxigênio, acoplamento matemático de dados e efeito termogênico (de BACKER, 2000).

Alterações no VO_2 que podem ser observadas durante várias intervenções como fisioterapia, dor e ansiedade, podem mimetizar dependência VO_2/DO_2 , portanto essa análise deve ser feita dentro de um intervalo de tempo curto e distante destas intervenções em um ambiente quieto. Quanto ao acoplamento matemático de dados, tanto o DO_2 quanto o VO_2 determinados pela equação do princípio de Fick são calculados a partir das mesmas variáveis, isto é, débito cardíaco, hemoglobina, saturação arterial de oxigênio, permitindo o aparecimento de questionamentos sobre o valor real dessa relação. Assim o VO_2 calculado a partir da análise dos gases expiratórios (calorimetria ou espirometria) seria mais fidedigno (Pepe and Culver 1985). O aumento do metabolismo pela utilização de agentes termogênicos, por exemplo, catecolaminas, no intuito de aumentar o DO_2 , podem simular efeito de dependência de VO_2/DO_2 , se há relevância clínica neste fenômeno, permanece a discussão (Vincent and Preiser 1993).

Na realidade, talvez a melhor abordagem fosse a análise da inclinação da curva de relação DO_2/VO_2 e não a análise de seus valores absolutos sozinhos, sempre associados à dosagem de marcadores de metabolismo anaeróbio, lactato sérico por exemplo. De fato a parte independente da relação não é plana, uma pequena inclinação positiva (menos que 10%) foi observada tanto em estudos com animais (Zhang and Vincent 1993), quanto em humanos (van Woerkens, Trouwborst et al. 1992), muito menor que a inclinação da parte dependente, que esteve entre 30% e 50% nestes estudos. Esta pequena inclinação da parte independente seria provavelmente devido às alterações do VO_2 induzidas pelo trabalho do miocárdio ou pela filtração glomerular. Outra abordagem, diz respeito à utilização da relação entre índice cardíaco e extração de oxigênio, que por serem variáveis independentes de simples interpretação, excluiria o fator de acoplamento matemático, além de evitar cálculos complexos (Silance and Vincent 1994).

Transferir o conceito de “débito de oxigênio” introduzido a partir de estudos sobre a fisiologia normal do músculo para pacientes criticamente doentes, com má perfusão tecidual e/ou disfunção mitocondrial parece interessante, à primeira vista. Entretanto importantes diferenças devem ser enfatizadas. Primeiro, o débito de oxigênio, medido como um aumento no VO_2 na fisiologia muscular, nos pacientes criticamente doentes é estimado como uma diminuição no VO_2 com relação a uma linha de base hipotética (que por sua vez, pode ser difícil de ser estabelecido, quando o paciente está realmente

sobre stress energético). Segundo, a formação do débito de oxigênio implica que a célula continue a trabalhar, tendo algum gasto energético durante a “linha de base”. Isto pode ser aplicado em hemorragia aguda, como mostrado experimentalmente em cães (Siegel, Fabian et al. 2003) e porcos (Rixen, Raum et al. 2001)). Nestas condições a hemorragia é aguda (minutos), o VO₂ diminui, e os marcadores de débito de oxigênio passam a ser o aumento do lactato, aumento do déficit de bases e aparecimento de acidose metabólica. Em um tempo maior (dias), parece difícil de aceitar o conceito de “débito de oxigênio”. Assumindo, como um exemplo, que o gasto energético para ser mantido em 250 mlO₂/min, um débito de oxigênio de 10% para ser pago pela produção de ATP anaeróbico implicaria na produção de 0,017 moles de ATP (1 mole de ATP fornece 7,3 Kcal). Uma quantidade de lactato (0,017 moles/min) deverá ser produzido durante o processo (cerca de 12240 mmol lactato/24h). Isto não é realístico. Para sobreviver, a célula deve parar o seu gasto energético, desaparecendo o conceito de “débito de oxigênio”. Assim para alguns autores (RIXEN et al., 2001; SIEGEL et al., 2003), é difícil aplicar o conceito de “débito de oxigênio” em pacientes criticamente doentes comparado com outros marcadores de falha energética.

De qualquer maneira, pode ser relevante distinguir no cenário clínico, entre má perfusão tissular e disfunção mitocondrial devido a um insulto direto (disfunção primária) e perda estrutural mitocondrial devido à prolongada hipóxia (disfunção secundária), já que o tratamento hemodinâmico agressivo normalmente é perigoso quando a falha energética deriva da disfunção

mitocondrial e não de inadequado status hemodinâmico (Brealey, Brand et al. 2002). Para discriminar, de maneira aproximada, estas duas causas de falha energética (ao lado da oximetria venosa mista - SVO₂, baixa na falência hemodinâmica), dois testes são úteis: uma carga de fluídos e o uso de dobutamina, o primeiro não implica por si, em um aumento do VO₂, e o segundo pode contribuir para um aumento do VO₂ por efeito termogênico da dobutamina (De Backer 2000). Se a causa final da falha energética for devido a uma hemodinâmica baixa, o aumento do transporte de oxigênio deverá aumentar o consumo de oxigênio e diminuir ou corrigir o lactato sérico. Demonstrando função mitocondrial ainda íntegra, caso contrário, pode-se inferir que há desestrutura mitocondrial.

Nesta revisão sistemática, dos 31 estudos clínicos aleatórios incluídos, 18 utilizaram como objetivo de otimização hemodinâmica, as variáveis índice cardíaco, IDO₂ e/ou IVO₂, isso resultou na metanálise, em uma redução estatisticamente significativa tanto da taxa de mortalidade- odds ratio de 0,75 com 95% de intervalo de confiança entre 0,60 e 0,94 (Gráfico 36), quanto do número de pacientes com disfunções orgânicas no pós-operatório- odds ratio de 0,71 com 95% de intervalo de confiança entre 0,62 e 0,82 (Gráfico 42).

5.5.3 – OXIMETRIA VENOSA

A saturação venosa de oxigênio, que mensurada a partir de amostra de sangue da artéria pulmonar é denominada saturação venosa mista (SVO₂), e quando as amostras provem da veia cava superior, é denominada de saturação venosa central (SVC_O2), reflete de uma maneira global, o balanço entre a oferta e consumo de oxigênio, podendo servir como um índice indireto de oxigenação tissular (Reinhart and Bloos 2005).

É bem estabelecido na literatura médica que até 50% dos pacientes ditos reanimados hemodinamicamente, caracterizados por normalização dos sinais vitais após determinadas medidas terapêuticas, podem apresentar má perfusão tecidual, demonstrada entre outras medidas, por uma baixa saturação venosa de oxigênio, é o que se denomina de hipóxia oculta (Rady 2005).

Na realidade uma baixa saturação venosa de oxigênio está relacionada ao aumento de mortalidade em diversos estados patológicos como: Falência cardíaca (Bloos and Reinhart 2005), insuficiência respiratória (Springer and Stevens 1979), sepse (Rivers, Nguyen et al. 2001), cirurgia cardíaca (Polonen, Ruokonen et al. 2000).

A SVO₂ depende do fornecimento de oxigênio a uma dada região do organismo, ou do consumo de oxigênio nesta região durante um tempo determinado. De acordo com a equação de Fick :

$$SVO_2 = SaO_2 - VO_2/Q \times 1/(1,36 \times HB)$$

Esta equação, mostra claramente que a SVO₂ é uma função de algumas variáveis, de fluxo (Q = débito cardíaco ou hemodinâmica), saturação arterial (função respiratória, SaO₂), metabolismo (VO₂), e disponibilidade de um carreador de oxigênio (hemoglobina, HB), de fato, alterações de SVO₂ são muito sensíveis, porém não específicas como sinal de má perfusão tecidual.

Assim a saturação venosa de oxigênio, principalmente medida no sangue venoso misto (SVO₂), pode ser usada como um índice global do balanço entre a oferta de oxigênio (DO₂) e o consumo de oxigênio (VO₂), algumas vezes substituindo-os (Rivers, Nguyen et al. 2001).

Quando o DO₂ é reduzido durante um estado de doença crítica seja por hipoxemia (hipóxia hipóxica), anemia (hipóxia anêmica), diminuição do débito cardíaco (hipóxia estagnante) ou por qualquer combinação destes, o VO₂ se mantém de maneira constante (independência fisiológica), até um determinado ponto (DO₂ crítico) em que o VO₂ começa a diminuir concomitantemente (dependência patológica), levando em última análise à acidose láctica, disfunção orgânica, instabilidade fisiológica e morte (Routsi,

Vincent et al. 1993). Durante este estado de dependência patológica, a SVO₂ diminuí, refletindo um aumento da captação tissular de oxigênio à custa de aumento da taxa de extração e da diferença artério-venosa de oxigênio. Isto sugere que a SVO₂ pode provê um sinal precoce para determinar uma adequação do DO₂. É importante perceber que a taxa de extração não é máxima no ponto crítico de DO₂, ela continua a aumentar quando o DO₂ diminuí abaixo dele, embora não seja suficiente para manter o VO₂ o qual se torna dependente de seu fornecimento. Uma SVO₂ normal, refletindo o equilíbrio entre DO₂ e VO₂, está entre 65% e 75% (KANDEL & ABERMAN, 1983).

A SVO₂ diminui quando DO₂ está reduzido ou há um aumento no VO₂ que excede seu fornecimento, porém isso é refletido de uma maneira global nesta alteração da SVO₂, assim, se cada tecido tem uma capacidade diferente de elevar sua taxa de extração de oxigênio, uma SVO₂ normal não significa que todos os tecidos estejam protegidos da hipóxia, o que é comumente observado em estados de inflamação sistêmica, onde apesar de valores normais de SVO₂, dessaturação regional pode ocorrer (Krafft, Steltzer et al. 1993).

Vários fatores diminuem a SVO₂ seja por aumentarem o VO₂ (estresse, dor, febre, calafrios), ou por diminuírem o DO₂ (dessaturação da hemoglobina arterial, diminuição da hemoglobina ou do débito cardíaco). Em contrapartida, fatores que diminuem o VO₂ (hipotermia, anestesia), ou que

elevam o DO₂ (elevação da hemoglobina ou do débito cardíaco), podem elevar a SVO₂. Em pacientes sépticos, pode ser observada uma elevação da SVO₂ refletindo uma utilização inadequada de oxigênio em nível celular, o que pode ser devido à hipóxia citopática por disfunção mitocondrial (Fink 2001), ou por alterações microcirculatórias (Ince 2004).

A SVO₂ é rotineiramente medida pela retirada de uma amostra de sangue da ponta distal de um cateter de artéria pulmonar não encunhado, ou de maneira contínua, através de um cateter de fibra óptica. Algumas vezes o acesso ao cateter de artéria pulmonar pode não ser fácil, sendo atualmente motivo de intenso debate na literatura, o seu real valor em termos de resultado final (Connors, Speroff et al. 1996). Assim, através da cateterização da veia cava superior, procedimento relativamente simples e comum no cuidado padrão de pacientes críticos, pode-se aferir a saturação venosa central de oxigênio (SVCO₂), que similarmente à SVO₂, procura-se abordar a relação DO₂/VO₂ de uma maneira global. Se a SVCO₂ espelha fielmente a SVO₂, ainda é motivo de dúvidas, porém o fato é que à partir da introdução na prática clínica do cateter de artéria pulmonar, essa relação é motivo de investigação (e atualmente vem ganhando espaço cada vez maior na abordagem de pacientes graves clínicos (Rivers, Nguyen et al. 2001); e cirúrgicos (Pearse and Hinds 2006)).

Com um pouco de cautela e base fisiológica é possível entender as armadilhas que a relação SVCO₂ e SVO₂ podem representar.

Primeiro, é preciso entender que a saturação venosa de oxigênio difere entre os vários órgãos e que isso é dependente da sua taxa de extração de oxigênio. Assim as medidas também serão diferentes à depender do sítio anatômico mensurado. Em um estudo com 26 voluntários saudáveis, demonstrou-se que a saturação de oxigênio na veia cava inferior (SVCI) é maior que na veia cava superior (SVCO₂) e, uma vez que a saturação medida na artéria pulmonar nada mais é que uma mistura do sangue proveniente das veias cavas com alguma contribuição do sangue do seio venoso coronariano, sua medida se situa em posição intermediária – Médias de: SVCI: 83%; SVO₂: 78%; SVCO₂: 76,8% (Barratt-Boyes and Wood 1957). A explicação teórica para essa diferença reside na baixa extração de oxigênio que os circuitos vasculares do rim, portal e hepático, que drenam na veia cava inferior, apresentam (Marx and Reinhart 2006).

Essa diferença fisiológica entre as saturações venosas de oxigênio não é constante e pode ser afetada por algumas condições. Durante anestesia geral, por exemplo, a SVCO₂ pode exceder em até 6% a SVO₂, devido ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral pelo anestésico inalatório, diminuindo a taxa de extração de oxigênio do cérebro (Reinhart, Kersting et al. 1986). Um efeito similar pode ser visto em pacientes com elevada pressão intracraniana, onde o trauma cerebral e coma barbitúrico podem diminuir o metabolismo cerebral. Pacientes com elevadas pressões intracranianas podem apresentar altas diferenças entre SVO₂ e SVCO₂ (Reinhart, Kuhn et al. 2004).

A reversão da diferença fisiológica entre SVO₂ e SVCO₂ pode ser encontrada em estados de má perfusão tissular, onde a deterioração hemodinâmica leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo mesentérico, seguido por um aumento da extração de oxigênio por esses órgãos, em contra partida, a manutenção do fluxo cerebral por um período maior de tempo atrasa a queda da SVCO₂ mais que a SVO₂, invertendo a relação (Reinhart, Kuhn et al. 2004).

Na realidade vários estudos demonstram essa reversão da relação fisiológica entre SVCO₂ e SVO₂ presente nos mais diversos estados de choque, sugerindo que a extração de oxigênio pelos tecidos está diminuída, seja por alteração da microcirculação e desvio do fluxo tecidual, seja por disfunção celular grave, morte progressiva e falência orgânica. (Bloos and Reinhart 2005).

Existe um intenso debate atualmente com relação à equivalência entre as medidas de SVO e SVCO₂, especialmente em taxas acima de 65% (Edwards and Mayall 1998). Embora em valores absolutos elas sejam diferentes, estudos vêm demonstrando uma relação estreita de evolução em várias condições hemodinâmicas (Reinhart, Rudolph et al. 1989).

Alguns autores chamam atenção para outro aspecto em relação ao método estatístico utilizado para comparar SVCO₂ e SVO₂. Nos estudos que utilizaram método de regressão linear e sua correlação de forma isolada, pode levar a um erro de sugestão, por exemplo, se os dados de SVO₂

e SVCO₂ fossem constantemente diferentes em 20%, teriam uma correlação de 1,0, porém claramente não teriam o mesmo valor. Assim para verificar se dois métodos diferentes podem ser intercambiáveis, deve-se utilizar o método de BLAND-ALTMAN (Rigg, Nightingale et al. 1993).

De qualquer modo, a utilização da SVO₂/SVCO₂ vem se tornando uma ferramenta útil, seja como uma forma de discriminar pacientes graves que mesmo com sinais vitais normais, necessitariam de mais intervenções (Rady 2005); como substituto na abordagem da relação DO₂/VO₂, plotando em uma curva SVO₂ e índice cardíaco, buscando fugir de possíveis armadilhas metodológicas e permitindo otimização do transporte de oxigênio (Vincent 1996); no acompanhamento de reanimação de parada cardíaca onde uma falha em alcançar SVCO₂ de pelo menos 40% durante as manobras de reanimação foi associada com 100% de mortalidade (Rivers, Rady et al. 1992); no curso de choque hipovolêmico ou trauma, onde uma SVCO₂ menor que 65% discriminou os pacientes que necessitariam de uma reanimação adicional ou procedimento cirúrgico (Scalea, Hartnett et al. 1990); em casos de choque cardiogênico, demonstrando uma significativa prevalência de “choque cardiogênico oculto”, caracterizado por uma variação da SVCO₂ entre 26,4% e 36,8%, na presença de sinais vitais normais, demonstrando a necessidade de reanimação adicional, na abordagem da sepse severa/ choque séptico, em que a utilização da SVCO₂ como objetivo precoce de reanimação (primeiras seis horas após o diagnóstico, com alvo de SVCO₂ >70%) reduziu mortalidade em 28 dias de 48,2% para 30,5% entre outros benefícios (Rivers,

Nguyen et al. 2001). Isso é interessantíssimo, se compararmos com um trabalho prévio, onde o objetivo em uma população heterogênea de pacientes em terapia intensiva, foi a busca de uma $SVO_2 > 65\%$, o qual não demonstrou nenhum benefício, muito provavelmente por ter sido iniciada mais tardiamente e na vigência de disfunções orgânicas (Gattinoni, Brazzi et al. 1995).

O fato é que devido ao sucesso da utilização da $SVCO_2$ como ferramenta discriminatória de estados de choque compensado, mesmo na presença de inflamação sistêmica e que sua normalização melhora resultados pós-tratamento (Rivers, Kruse et al. 2007), junto com a facilidade e rapidez com que pode ser aferida, existe uma tendência atual, de uma forma cautelosa, de obter dados que descrevam modelos de alterações da $SVCO_2$ após cirurgias de alto risco (Pearse and Hinds 2006).

Assim, a partir de dados coletados de 118 pacientes submetidos a um protocolo de otimização hemodinâmica Peri operatória, observou-se flutuações significantes na $SVCO_2$ no período de pós-operatório imediato, e que um valor menor que 64,4% foi um fator preditivo de morbidade tão importante quanto à presença de um índice cardíaco baixo. O mais interessante é que estas flutuações na $SVCO_2$ não são sempre associadas com alterações de DO_2 , sugerindo que o VO_2 seja também um importante determinante da $SVCO_2$ (Pearse, Dawson et al. 2005).

Em outro estudo mais recente, multicêntrico, os autores verificaram perioperatoriamente, as variações da SVCO₂ e, diferentemente da grande maioria dos trabalhos prévios que utilizaram cateter de fibra óptica e monitorização contínua da SVCO₂, neste foi retirada amostras sanguíneas antes do início da cirurgia e a seguir a intervalos regulares de duas horas durante a cirurgia e até doze horas de pós-operatório. Assim, em 60 pacientes que apresentaram dois ou mais critério de alto risco de Shoemaker ou estado físico ASA igual ou maior que 2, submetidos a cirurgia intra abdominal ou retro peritoneal com duração de 2 horas ou mais, ou cirurgia de aorta abdominal, baixa SVCO₂ Peri operatória esteve relacionada a um maior risco de complicações no pós operatório. O valor médio de SVCO₂ que discriminou os pacientes que desenvolveram ou não complicações foi 73% (Pearse and Hinds 2006).

Nesta revisão sistemática, dos 31 estudos clínicos aleatórios controlados, apenas 3 estudos utilizaram a SVO₂ ou SVCO₂ como objetivo de otimização hemodinâmica perioperatória, que reunidos em uma metanálise, embora sugira uma tendência a diminuição da taxa de mortalidade e do número de disfunções orgânicas, elas não foram estatisticamente significativas- odds ratio de 0,68 com 95% de intervalo de confiança entre 0,22 e 2,10 para o resultado mortalidade (Gráfico 38) e odds ratio de 0,49 com 95% de intervalo de confiança entre 0,23 e 1,06 para o resultado disfunção orgânica (Gráfico 44), sugerindo a necessidade de realização de mais estudos aleatórios

controlados com esse objetivo, para realmente termos alguma posição bem definida do valor dessas variáveis.

5.5.4 – LACTATO

A hipoperfusão tecidual é responsável por uma série de alterações celulares que se não controladas, levará à disfunção orgânica e morte. Experimentalmente e clinicamente, caso o fornecimento celular de oxigênio não seja suficiente para manter as suas necessidades, normalmente o nível sanguíneo de lactato irá aumentar, refletindo metabolismo anaeróbio (Meregalli, Oliveira et al. 2004).

Assim o nível sérico de lactato e, talvez mais importante, sua evolução durante o período de choque, se relaciona ao prognóstico em pacientes criticamente doentes (Bakker, Coffernils et al. 1991). Porém é necessário ter em mente que nem sempre a hiperlactatemia pode ser considerada marca de disóxia tecidual, caso contrário, conclusões errôneas podem ser tiradas levando à intervenções terapêuticas não justificadas (Gutierrez, Wulf-Gutierrez et al. 2004).

O lactato é um bioproduto da glicólise. Nesse processo metabólico, dois distintos processos ocorrem. A primeira série de reações enzimáticas ocorre no citosol celular (via de Enden-Mierhoff), transformando de maneira anaeróbica, uma molécula de glicose em duas moléculas de piruvato,

gerando duas moléculas de ATP. O piruvato pode então ser convertido em lactato, produzindo uma molécula adicional de ATP ou, iniciar uma segunda seqüência de reações enzimáticas, dentro do núcleo celular, mais principalmente na mitocôndria (ciclo de Krebs), sendo necessária a presença de oxigênio, onde a oxidação do piruvato gera CO₂ e H₂O produzindo 18 moléculas de ATP. Na ausência de oxigênio, o piruvato não pode entrar no ciclo de Krebs, e preferencialmente é transformado em lactato para manter alguma produção de energia. Isto causa um aumento na relação lactato/piruvato (razão normal de 10/1). Uma vez restabelecido o fornecimento de oxigênio e assumindo que a função mitocondrial esteja preservada, o excesso de lactato é rapidamente metabolizado em piruvato, reiniciando a via do ciclo de Krebs. Algumas células, tais como hemácias, não possuem mitocôndria e por isso são produtores primários de lactato. Uma vez que o lactato seja rapidamente metabolizado pelo fígado e músculo esquelético, a sua elevação pelas células primariamente anaeróbicas, é clinicamente irrelevante (De Backer 2003).

Uma vez na corrente sanguínea, o lactato é metabolizado principalmente pelo fígado (50%) e pelos rins (20%), sendo influenciado, portanto pelas disfunções hepáticas e renais (principalmente cortical). Condições extremas de pH podem influenciar também o clearance do lactato. Outros tecidos como músculo estriado, coração e cérebro também metabolizam o lactato em algumas situações. Assim o balanço entre a produção e o clearance de lactato é o responsável pela manutenção de um

nível basal metabólico entre 0,5 e 1 mEq/l. Portanto, embora tradicionalmente uma elevação do nível de lactato em pacientes hemodinamicamente instáveis, traduza choque, hipoxemia arterial ou ambos, outros fatores podem coexistir, complicando a interpretação da hiperlactatemia (Trzeciak and Rivers 2005).

As primeiras medidas dos níveis de lactato, descritas por Gaglio em 1886, necessitavam de uma amostra de 100 – 200 ml de sangue, e levavam alguns dias para serem completadas, impossibilitando a tomada de decisões terapêuticas baseadas em sua mensuração. Em 1964, Broder e Weil foram os primeiros a usarem um método de fotoespectrometria para medir o lactato sérico. Atualmente aparelhos de mão e analisadores de gases sanguíneos utilizam uma mínima quantidade de sangue, levando minutos para fornecer seus níveis séricos, permitindo com essa tecnologia uma rapidez e facilidade para o diagnóstico, tratamento e monitorização em pacientes críticos (Brinkert, Rommes et al. 1999).

A relação entre aumento do lactato sanguíneo e a presença de débito de oxigênio (hipóxia tissular) é sugerida desde os primórdios do século vinte (Meakins and Long 1927), onde, em pacientes com sinais clínicos de choque, o nível de lactato tem sido referido como o melhor indicador objetivo da severidade do choque (Rackow and Weil 1990), e mais recentemente o seu clearance precoce é associado a um melhor resultado, principalmente na presença de estado inflamatório sistêmico (Nguyen, Rivers et al. 2004).

A monitorização de outras variáveis como pH sanguíneo, excesso de base ou anion gap, falha em prevê hiperlactatemia. A hiperventilação corrige o pH sanguíneo, medidas de excesso de base ou anion gap refletem níveis de lactato na acidose láctica pura, porém podem ser influenciados por outros fatores em situações complexas. Concomitantemente insuficiência renal, desordens ácido-básicas pré-existentes, e diminuição do nível de albumina alteram a sensibilidade e especificidade da medida de excesso de base. Assim medidas séricas do lactato são mandatórias para detectar hiperlactatemia (Levy, Sadoune et al. 2000).

Assim, o lactato é mensurado no plasma usando o método de colorimetria enzimática com a desidrogenase láctica. Analisadores mais recentes utilizam a amperometria enzimática com a oxidação do lactato e formação de H₂O₂, o qual é detectado por eletrodos. O tempo de resposta com esses dois métodos é de aproximadamente 1 hora. Alternativamente, níveis de lactato sanguíneo podem ser medidos por um analisador de gases sanguíneos usando a mesma técnica de amperometria enzimática com tempo de resposta de apenas dois minutos, porém para ser válido, o tempo entre a coleta e a análise deve ser curto (menos que cinco minutos, com a seringa estocada no gelo). A utilização da amperometria enzimática é o método de referência quando medidas mais acuradas são necessárias, especialmente para estimar diferenças artério-venosas de lactato (De Backer 2003).

A concentração normal de lactato no sangue é menor que 2 mmol/l, em condições de repouso, e até 5 mmol/l durante o exercício. A acidose láctica, por definição, está presente quando existe uma alteração no PH sanguíneo (menor que 7,35) e o lactato está aumentado. Alguns autores definem de maneira básica dois tipos de acidose láctica: tipo A, onde a hipoperfusão tecidual está presente, e tipo B, onde a causa tem uma origem mais obscura (sepse, insuficiência hepática, insuficiência renal, diabetes mellitus, drogas e toxinas, exercícios físicos extenuantes), portanto, independente das limitações, os níveis de lactato têm importância definida nos estados de choque (Mizock and Falk 1992).

A princípio, o aumento da produção de lactato é marcador de ativação do metabolismo anaeróbico, mas a anaerobiose pode ocorrer como fenômeno normal metabólico de alguns pools celulares, como os leucócitos ativados (10% da demanda metabólica), e também como resultados de bloqueios metabólicos intramitocondriais por mediadores pró-inflamatórios, como endotoxinas, interleucina 1, fator de necrose tumoral alfa, situação que configura uma doença mitocondrial primária e não um déficit de acoplamento entre oferta e consumo de oxigênio. A redução do clearance de lactato pode ocorrer por déficit de perfusão hepática e renal ou disfunção celular primária desses órgãos (De Backer 2003).

Embora muitos estudos clínicos e experimentais demonstrem uma relação entre elevação do lactato sérico e hipóxia tissular, mostrando um

valor prognóstico em vários ambientes clínicos e cirúrgicos (Bakker and de Lima 2004), ainda não dispomos de dados suficientes que demonstrem que intervenções terapêuticas com objetivo específico de normalizar o nível sérico de lactato, diminuem mortalidade (De Backer 2003), porém, o reconhecimento e intervenção precoce, em estados de má perfusão tissular compensados onde há normalização dos sinais vitais e presença concomitante de débito de oxigênio (hipóxia oculta), suspeitado através de um quadro de hiperlactatemia, diminuem mortalidade, por exemplo, em sepse/choque séptico (Rivers, Nguyen et al. 2001), pós-operatório imediato de cirurgias de alto risco (Meregalli, Oliveira et al. 2004), e em politraumatizados (Blow, Magliore et al. 1999).

Nesta revisão sistemática, dos 31 estudos clínicos aleatórios controlados, apenas 1 estudo utilizou o lactato sérico como objetivo de otimização hemodinâmica perioperatória, mostrando uma tendência a diminuição da taxa de mortalidade, que não foi estatisticamente significativa - odds ratio de 0,33 com 95% de intervalo de confiança entre 0,07 e 1,65, (Gráfico 40), porém, a redução do número de pacientes com disfunções orgânicas foi estatisticamente significativa - odds ratio de 0,17 com 95% de intervalo de confiança entre 0,04 e 0,80 (Gráfico 46).

CONCLUSÃO

6- CONCLUSÃO

1- Os 31 estudos clínicos aleatórios controlados incluídos nesta revisão sistemática apresentaram problemas metodológicos, estando a média da pontuação em torno de 60% da pontuação total; os estudos abaixo dessa média apresentaram reduções estatisticamente significativas tanto da taxa de mortalidade quanto do número de pacientes com alguma disfunção, e os de melhor teor metodológico apresentaram uma tendência de maneira não significativa na redução da taxa de mortalidade e uma redução no número de disfunções orgânicas estatisticamente significante, como a metanálise de todos os estudos juntos demonstrou um benefício estatisticamente significante tanto na redução da taxa de mortalidade quanto na de redução do número de disfunções orgânicas, foi concluído que a qualidade metodológica dos estudos clínicos incluídos não influenciou no resultado final.

2- O principal método de aferição do débito cardíaco foi através da utilização do cateter de artéria pulmonar, utilizado em 19 dos 31 estudos clínicos aleatórios incluídos. Seu uso determinou uma redução estatisticamente significativa tanto na taxa de mortalidade quanto na taxa de disfunções orgânicas. Assim, conclui-se que há benefício na utilização precoce do cateter da artéria pulmonar em pacientes cirúrgicos com um alto risco para complicações pós-operatórias.

3- Como objetivo de otimização hemodinâmica, as variáveis de perfusão tissular global, derivadas do transporte (IDO2) e consumo de oxigênio (IVO2), foram utilizadas em 18 dos 31 estudos clínicos aleatórios incluídos, demonstrando um benefício estatisticamente significativo tanto na redução da taxa de mortalidade quanto na redução do número de disfunções orgânicas; a SVO2 e/ou SVCO2 foram utilizadas em 3 estudos e o lactato sérico em apenas 1, como objetivos de otimização, levando a uma redução estatisticamente significativa na taxa de disfunções orgânicas, porém apenas sugerem uma diminuição na taxa de mortalidade, sem diferença estatística significativa. Portanto, foi concluído que há benefício com a utilização precoce das variáveis derivadas do transporte e consumo de oxigênio em pacientes cirúrgicos de alto risco para complicações pós-operatórias, sendo necessário, mais estudos clínicos aleatórios controlados para se verificar o real valor da utilização da SVO2, SVCO2 e do lactato em reduzir mortalidade neste tipo de população.

4- Finalmente, a metanálise total dos 31 estudos aleatórios controlados que foram incluídos nesta revisão sistemática, demonstrou um real benefício, estatisticamente significativo, na utilização precoce de um protocolo de otimização hemodinâmica em pacientes cirúrgicos de alto risco tanto na redução da taxa de mortalidade, quanto no número de disfunções orgânicas no pós-operatório e do tempo de internação hospitalar. Esse benefício ficou muito mais evidente quanto maior a taxa de mortalidade do grupo controle (acima de 20%).

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

- Alia, I., A. Esteban, et al. (1999). "A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock." Chest **115**(2): 453-61.
- Annane, D., P. Vignon, et al. (2007). "Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial." Lancet **370**(9588): 676-84.
- Appel, P. L. and W. C. Shoemaker (1992). "Relationship of oxygen consumption and oxygen delivery in surgical patients with ARDS." Chest **102**(3): 906-11.
- Atkins, D., D. Best, et al. (2004). "Grading quality of evidence and strength of recommendations." BMJ **328**(7454): 1490.
- Atsma, D. E., E. M. Bastiaanse, et al. (1996). "Low external pH limits cell death of energy-depleted cardiomyocytes by attenuation of Ca²⁺ overload." Am J Physiol **270**(6 Pt 2): H2149-56.
- Bakker, J., M. Coffernils, et al. (1991). "Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock." Chest **99**(4): 956-62.
- Bakker, J. and A. P. de Lima (2004). "Increased blood lactate levels: an important warning signal in surgical practice." Crit Care **8**(2): 96-8.
- Bams, J. L., M. A. Mariani, et al. (1999). "Predicting outcome after cardiac surgery: comparison of global haemodynamic and tonometric variables." Br J Anaesth **82**(1): 33-7.
- Barratt-Boyes, B. G. and E. H. Wood (1957). "The oxygen saturation of blood in the venae cavae, right-heart chambers, and pulmonary vessels of healthy subjects." J Lab Clin Med **50**(1): 93-106.
- Bender, J. S., M. A. Smith-Meek, et al. (1997). "Routine pulmonary artery catheterization does not reduce morbidity and mortality of elective vascular surgery: results of a prospective, randomized trial." Ann Surg **226**(3): 229-36; discussion 236-7.

- Berlauk, J. F., J. H. Abrams, et al. (1991). "Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery. A prospective, randomized clinical trial." Ann Surg **214**(3): 289-97; discussion 298-9.
- Bishop, M. H., W. C. Shoemaker, et al. (1995). "Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma." J Trauma **38**(5): 780-7.
- Bishop, M. H., W. C. Shoemaker, et al. (1993). "Relationship between supranormal circulatory values, time delays, and outcome in severely traumatized patients." Crit Care Med **21**(1): 56-63.
- Bloos, F. and K. Reinhart (2005). "Venous oximetry." Intensive Care Med **31**(7): 911-3.
- Blow, O., L. Magliore, et al. (1999). "The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma." J Trauma **47**(5): 964-9.
- Boldt, J., M. Papsdorf, et al. (1998). "Influence of dopexamine hydrochloride on haemodynamics and regulators of circulation in patients undergoing major abdominal surgery." Acta Anaesthesiol Scand **42**(8): 941-7.
- Bollaert, P. E., P. Bauer, et al. (1990). "Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock." Chest **98**(4): 949-53.
- Bonazzi, M., F. Gentile, et al. (2002). "Impact of perioperative haemodynamic monitoring on cardiac morbidity after major vascular surgery in low risk patients. A randomised pilot trial." Eur J Vasc Endovasc Surg **23**(5): 445-51.
- Boyd, A. D., R. E. Tremblay, et al. (1959). "Estimation of cardiac output soon after intracardiac surgery with cardiopulmonary bypass." Ann Surg **150**: 613-26.

- Boyd, O. (2003). "Optimisation of oxygenation and tissue perfusion in surgical patients." Intensive Crit Care Nurs **19**(3): 171-81.
- Boyd, O. and E. D. Bennett (1999). "Achieving the goal." Crit Care Med **27**(10): 2298-9.
- Boyd, O., R. M. Grounds, et al. (1993). "A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients." JAMA **270**(22): 2699-707.
- Boyd, O. and N. Jackson (2005). "How is risk defined in high-risk surgical patient management?" Crit Care **9**(4): 390-6.
- Brealey, D., M. Brand, et al. (2002). "Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock." Lancet **360**(9328): 219-23.
- Brinkert, W., J. H. Rommes, et al. (1999). "Lactate measurements in critically ill patients with a hand-held analyser." Intensive Care Med **25**(9): 966-9.
- Byers, R. J., J. M. Eddleston, et al. (1999). "Dopexamine reduces the incidence of acute inflammation in the gut mucosa after abdominal surgery in high-risk patients." Crit Care Med **27**(9): 1787-93.
- Cain, S. M. (1977). "Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia." J Appl Physiol **42**(2): 228-34.
- Cain, S. M. (1984). "Supply dependency of oxygen uptake in ARDS: myth or reality?" Am J Med Sci **288**(3): 119-24.
- Chalmers, T. C., H. Smith, Jr., et al. (1981). "A method for assessing the quality of a randomized control trial." Control Clin Trials **2**(1): 31-49.
- Chang, M. C. and J. W. Meredith (1997). "Cardiac preload, splanchnic perfusion, and their relationship during resuscitation in trauma patients." J Trauma **42**(4): 577-82; discussion 582-4.

- Chytra, I., R. Pradl, et al. (2007). "Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial." Crit Care **11**(1): R24.
- Connors, A. F., Jr., T. Speroff, et al. (1996). "The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators." JAMA **276**(11): 889-97.
- Conway, D. H., R. Mayall, et al. (2002). "Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery." Anaesthesia **57**(9): 845-9.
- Cook, D. J. and G. H. Guyatt (1994). "The professional meta-analyst: an evolutionary advantage." J Clin Epidemiol **47**(12): 1327-9; discussion 1331-2.
- Cook, T. M. and C. J. Day (1998). "Hospital mortality after urgent and emergency laparotomy in patients aged 65 yr and over. Risk and prediction of risk using multiple logistic regression analysis." Br J Anaesth **80**(6): 776-81.
- Creamer, J. E., J. D. Edwards, et al. (1990). "Hemodynamic and oxygen transport variables in cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction, and response to treatment." Am J Cardiol **65**(20): 1297-300.
- De Backer, D. (2000). "VO₂/DO₂ relationship: how to get rid of methodological pitfalls?" Intensive Care Med **26**(12): 1719-22.
- De Backer, D. (2003). "Lactic acidosis." Intensive Care Med **29**(5): 699-702.
- De Hert, S. G., S. Lorsomradee, et al. (2007). "The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function." Anesth Analg **104**(4): 766-73.
- di Prampero, P. E. and G. Ferretti (1999). "The energetics of anaerobic muscle metabolism: a reappraisal of older and recent concepts." Respir Physiol **118**(2-3): 103-15.

- Donati, A., S. Loggi, et al. (2007). "Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients." Chest **132**(6): 1817-24.
- Durham, R. M., K. Neunaber, et al. (1996). "The use of oxygen consumption and delivery as endpoints for resuscitation in critically ill patients." J Trauma **41**(1): 32-9; discussion 39-40.
- Edwards, A. E., D. G. Seymour, et al. (1996). "A 5-year survival study of general surgical patients aged 65 years and over." Anaesthesia **51**(1): 3-10.
- Edwards, J. D. and R. M. Mayall (1998). "Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock." Crit Care Med **26**(8): 1356-60.
- Feneck, R. O., K. M. Sherry, et al. (2001). "Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery." J Cardiothorac Vasc Anesth **15**(3): 306-15.
- Fink, M. P. (2001). "Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis." Crit Care Clin **17**(1): 219-37.
- Fleming, A., M. Bishop, et al. (1992). "Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma." Arch Surg **127**(10): 1175-9; discussion 1179-81.
- Fowkes, F. G., J. N. Lunn, et al. (1982). "Epidemiology in anaesthesia. III: Mortality risk in patients with coexisting physical disease." Br J Anaesth **54**(8): 819-25.
- Gan, T. J., A. Soppitt, et al. (2002). "Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery." Anesthesiology **97**(4): 820-6.
- Gattinoni, L., L. Brazzi, et al. (1995). "A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group." N Engl J Med **333**(16): 1025-32.

- Gnaiger, E. (2003). "Oxygen conformance of cellular respiration. A perspective of mitochondrial physiology." Adv Exp Med Biol **543**: 39-55.
- Goepfert, M. S., D. A. Reuter, et al. (2007). "Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients." Intensive Care Med **33**(1): 96-103.
- Gomersall, C. D., G. M. Joynt, et al. (2000). "Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial." Crit Care Med **28**(3): 607-14.
- Gutierrez, G., M. E. Wulf-Gutierrez, et al. (2004). "Monitoring oxygen transport and tissue oxygenation." Curr Opin Anaesthesiol **17**(2): 107-17.
- Guyatt, G. H., D. L. Sackett, et al. (1993). "Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group." JAMA **270**(21): 2598-601.
- Guyatt, G. H., D. L. Sackett, et al. (1994). "Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group." JAMA **271**(1): 59-63.
- Hameed, S. M., W. C. Aird, et al. (2003). "Oxygen delivery." Crit Care Med **31**(12 Suppl): S658-67.
- Hankeln, K. B., R. Gronemeyer, et al. (1991). "Use of continuous noninvasive measurement of oxygen consumption in patients with adult respiratory distress syndrome following shock of various etiologies." Crit Care Med **19**(5): 642-9.
- Hankeln, K. B., R. Senker, et al. (1987). "Evaluation of prognostic indices based on hemodynamic and oxygen transport variables in shock patients with adult respiratory distress syndrome." Crit Care Med **15**(1): 1-7.

- Hayes, M. A., A. C. Timmins, et al. (1994). "Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients." N Engl J Med **330**(24): 1717-22.
- Hayes, M. A., E. H. Yau, et al. (1993). "Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome." Chest **103**(3): 886-95.
- Heyland, D. K., D. J. Cook, et al. (1996). "Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence." Crit Care Med **24**(3): 517-24.
- Ince, C. (2004). "Microcirculation in distress: a new resuscitation end point?" Crit Care Med **32**(9): 1963-4.
- Ivatury, R. R., R. J. Simon, et al. (1995). "Gastric mucosal pH and oxygen delivery and oxygen consumption indices in the assessment of adequacy of resuscitation after trauma: a prospective, randomized study." J Trauma **39**(1): 128-34; discussion 134-6.
- Kapoor, P. M., M. Kakani, et al. (2008). "Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients." Ann Card Anaesth **11**(1): 27-34.
- Kehlet, H. and D. W. Wilmore (2008). "Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery." Ann Surg **248**(2): 189-98.
- Kern, J. W. and W. C. Shoemaker (2002). "Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients." Crit Care Med **30**(8): 1686-92.
- Khuri, S. F., J. Daley, et al. (1995). "The National Veterans Administration Surgical Risk Study: risk adjustment for the comparative assessment of the quality of surgical care." J Am Coll Surg **180**(5): 519-31.
- Krafft, P., H. Steltzer, et al. (1993). "Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients. The role of defined events." Chest **103**(3): 900-6.

- Kumar, A., E. Schupp, et al. (2008). "Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock." Crit Care **12**(2): R35.
- Lebuffe, G., C. Decoene, et al. (1999). "Regional capnometry with air-automated tonometry detects circulatory failure earlier than conventional hemodynamics after cardiac surgery." Anesth Analg **89**(5): 1084-90.
- Lebuffe, G., B. Levy, et al. (2002). "Dobutamine and gastric-to-arterial carbon dioxide gap in severe sepsis without shock." Intensive Care Med **28**(3): 265-71.
- Levy, B., P. E. Bollaert, et al. (1997). "Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study." Intensive Care Med **23**(3): 282-7.
- Levy, B., L. Nace, et al. (1999). "Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dopexamine in norepinephrine-treated septic shock." Intensive Care Med **25**(9): 942-8.
- Levy, B., L. O. Sadoune, et al. (2000). "Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock." Crit Care Med **28**(1): 114-9.
- Lin, S. M., C. D. Huang, et al. (2006). "A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial." Shock **26**(6): 551-7.
- Lobo, S. M., D. De Backer, et al. (2003). "Gut mucosal damage during endotoxic shock is due to mechanisms other than gut ischemia." J Appl Physiol **95**(5): 2047-54.
- Lobo, S. M., F. R. Lobo, et al. (2006). "Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients [ISRCTN42445141]." Crit Care **10**(3): R72.

- Lobo, S. M., P. F. Salgado, et al. (2000). "Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients." Crit Care Med **28**(10): 3396-404.
- Lopes, M. R., M. A. Oliveira, et al. (2007). "Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial." Crit Care **11**(5): R100.
- MacKay, G., K. Fearon, et al. (2006). "Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery." Br J Surg **93**(12): 1469-74.
- Marik, P. E., J. Iglesias, et al. (1997). "Gastric intramucosal pH changes after volume replacement with hydroxyethyl starch or crystalloid in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair." J Crit Care **12**(2): 51-5.
- Martin, C., L. Papazian, et al. (1993). "Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock?" Chest **103**(6): 1826-31.
- Marx, G. and K. Reinhart (2006). "Venous oximetry." Curr Opin Crit Care **12**(3): 263-8.
- Meakins, J. and C. N. Long (1927). "Oxygen Consumption, Oxygen Debt and Lactic Acid in Circulatory Failure." J Clin Invest **4**(2): 273-93.
- Mella, J., A. Biffin, et al. (1997). "Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit." Br J Surg **84**(12): 1731-6.
- Meregalli, A., R. P. Oliveira, et al. (2004). "Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients." Crit Care **8**(2): R60-5.
- Mikhail, J. (1999). "Resuscitation endpoints in trauma." AACN Clin Issues **10**(1): 10-21.

- Mills, E. J., V. M. Montori, et al. (2005). "Systematically reviewing qualitative studies complements survey design: an exploratory study of barriers to paediatric immunisations." J Clin Epidemiol **58**(11): 1101-8.
- Mizock, B. A. and J. L. Falk (1992). "Lactic acidosis in critical illness." Crit Care Med **20**(1): 80-93.
- Montori, V. M. and G. H. Guyatt (2002). "What is evidence-based medicine?" Endocrinol Metab Clin North Am **31**(3): 521-6, vii.
- Montori, V. M., N. L. Wilczynski, et al. (2005). "Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey." BMJ **330**(7482): 68.
- Mythen, M. G. and A. R. Webb (1995). "Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery." Arch Surg **130**(4): 423-9.
- Nguyen, H. B., E. P. Rivers, et al. (2004). "Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock." Crit Care Med **32**(8): 1637-42.
- Pearse, R., D. Dawson, et al. (2005). "Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]." Crit Care **9**(6): R687-93.
- Pearse, R. M., D. A. Harrison, et al. (2006). "Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom." Crit Care **10**(3): R81.
- Pearse, R. M. and C. J. Hinds (2006). "Should we use central venous saturation to guide management in high-risk surgical patients?" Crit Care **10**(6): 181.
- Pepe, P. E. and B. H. Culver (1985). "Independently measured oxygen consumption during reduction of oxygen delivery by positive end-expiratory pressure." Am Rev Respir Dis **132**(4): 788-92.

- Pinsky, M. R. and D. Payen (2005). "Functional hemodynamic monitoring." Crit Care **9**(6): 566-72.
- Poeze, M., J. W. Greve, et al. (2005). "Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality." Crit Care **9**(6): R771-9.
- Polonen, P., E. Ruokonen, et al. (2000). "A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients." Anesth Analg **90**(5): 1052-9.
- Portner, H. O., E. Finke, et al. (1996). "Metabolic and energy correlates of intracellular pH in progressive fatigue of squid (*L. brevis*) mantle muscle." Am J Physiol **271**(5 Pt 2): R1403-14.
- Rackow, E. C. and M. H. Weil (1990). "Physiology of blood flow and oxygen utilization by peripheral tissue in circulatory shock." Clin Chem **36**(8 Pt 2): 1544-6.
- Rady, M. Y. (2005). "Bench-to-bedside review: Resuscitation in the emergency department." Crit Care **9**(2): 170-6.
- Ratcliffe, P. J., J. F. O'Rourke, et al. (1998). "Oxygen sensing, hypoxia-inducible factor-1 and the regulation of mammalian gene expression." J Exp Biol **201**(Pt 8): 1153-62.
- Reinhart, K. and F. Bloos (2005). "The value of venous oximetry." Curr Opin Crit Care **11**(3): 259-63.
- Reinhart, K., T. Kersting, et al. (1986). "Can central-venous replace mixed-venous oxygen saturation measurements during anesthesia?" Adv Exp Med Biol **200**: 67-72.
- Reinhart, K., H. J. Kuhn, et al. (2004). "Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill." Intensive Care Med **30**(8): 1572-8.

- Reinhart, K., T. Rudolph, et al. (1989). "Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand." Chest **95**(6): 1216-21.
- Rhodes, A., F. J. Lamb, et al. (1999). "A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock." Crit Care Med **27**(11): 2361-6.
- Rigg, J. D., P. N. Nightingale, et al. (1993). "Influence of cardiac output on the correlation between mixed venous and central venous oxygen saturation." Br J Anaesth **71**(3): 459.
- Rivers, E., B. Nguyen, et al. (2001). "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock." N Engl J Med **345**(19): 1368-77.
- Rivers, E. P., J. A. Kruse, et al. (2007). "The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock." Crit Care Med **35**(9): 2016-24.
- Rivers, E. P., M. Y. Rady, et al. (1992). "Venous hyperoxia after cardiac arrest. Characterization of a defect in systemic oxygen utilization." Chest **102**(6): 1787-93.
- Rixen, D., M. Raum, et al. (2001). "A pig hemorrhagic shock model: oxygen debt and metabolic acidemia as indicators of severity." Shock **16**(3): 239-44.
- Ronco, J. J., J. C. Fenwick, et al. (1993). "Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans." JAMA **270**(14): 1724-30.
- Routsi, C., J. L. Vincent, et al. (1993). "Relation between oxygen consumption and oxygen delivery in patients after cardiac surgery." Anesth Analg **77**(6): 1104-10.
- Sakr, Y., J. L. Vincent, et al. (2005). "Use of the pulmonary artery catheter is not associated with worse outcome in the ICU." Chest **128**(4): 2722-31.

- Sandham, J. D., R. D. Hull, et al. (2003). "A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients." N Engl J Med **348**(1): 5-14.
- Scalea, T. M., R. W. Hartnett, et al. (1990). "Central venous oxygen saturation: a useful clinical tool in trauma patients." J Trauma **30**(12): 1539-43.
- Schoenfeld, P., G. Guyatt, et al. (1999). "An evidence-based approach to gastroenterology diagnosis." Gastroenterology **116**(5): 1230-7.
- Schultz, R. J., G. F. Whitfield, et al. (1985). "The role of physiologic monitoring in patients with fractures of the hip." J Trauma **25**(4): 309-16.
- Schumacker, P. T., N. Chandel, et al. (1993). "Oxygen conformance of cellular respiration in hepatocytes." Am J Physiol **265**(4 Pt 1): L395-402.
- Seguin, P., E. Bellissant, et al. (2002). "Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock." Clin Pharmacol Ther **71**(5): 381-8.
- Seguin, P., B. Laviolle, et al. (2006). "Dopexamine and norepinephrine versus epinephrine on gastric perfusion in patients with septic shock: a randomized study [NCT00134212]." Crit Care **10**(1): R32.
- Shoemaker, W. C., P. L. Appel, et al. (1986). "Hemodynamic and oxygen transport effects of dobutamine in critically ill general surgical patients." Crit Care Med **14**(12): 1032-7.
- Shoemaker, W. C., P. L. Appel, et al. (1990). "Measurement of tissue perfusion by oxygen transport patterns in experimental shock and in high-risk surgical patients." Intensive Care Med **16 Suppl 2**: S135-44.
- Shoemaker, W. C., P. L. Appel, et al. (1993). "Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery." Crit Care Med **21**(7): 977-90.

- Shoemaker, W. C., P. L. Appel, et al. (1993). "Temporal hemodynamic and oxygen transport patterns in medical patients. Septic shock." Chest **104**(5): 1529-36.
- Shoemaker, W. C., P. L. Appel, et al. (1989). "Comparison of hemodynamic and oxygen transport effects of dopamine and dobutamine in critically ill surgical patients." Chest **96**(1): 120-6.
- Shoemaker, W. C., P. L. Appel, et al. (1988). "Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients." Chest **94**(6): 1176-86.
- Shoemaker, W. C., E. S. Montgomery, et al. (1973). "Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death." Arch Surg **106**(5): 630-6.
- Shoemaker, W. C., D. Thangathurai, et al. (1999). "Intraoperative evaluation of tissue perfusion in high-risk patients by invasive and noninvasive hemodynamic monitoring." Crit Care Med **27**(10): 2147-52.
- Shoemaker, W. C., C. C. Wo, et al. (1999). "Hemodynamic patterns of survivors and nonsurvivors during high risk elective surgical operations." World J Surg **23**(12): 1264-70; discussion 1270-1.
- Siegel, J. H., M. Fabian, et al. (2003). "Oxygen debt criteria quantify the effectiveness of early partial resuscitation after hypovolemic hemorrhagic shock." J Trauma **54**(5): 862-80; discussion 880.
- Silance, P. G. and J. L. Vincent (1994). "Oxygen extraction in patients with sepsis and heart failure: another look at clinical studies." Clin Intensive Care **5**(1): 4-14.
- Silva, E., D. De Backer, et al. (2004). "Effects of fluid challenge on gastric mucosal PCO₂ in septic patients." Intensive Care Med **30**(3): 423-9.
- Sinclair, S., S. James, et al. (1997). "Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial." BMJ **315**(7113): 909-12.

- Springer, R. R. and P. M. Stevens (1979). "The influence of PEEP on survival of patients in respiratory failure: a retrospective analysis." Am J Med **66**(2): 196-200.
- Stone, M. D., R. J. Wilson, et al. (2003). "Effect of adding dopexamine to intraoperative volume expansion in patients undergoing major elective abdominal surgery." Br J Anaesth **91**(5): 619-24.
- Story, D. A. (2008). "Postoperative complications in elderly patients and their significance for long-term prognosis." Curr Opin Anaesthesiol **21**(3): 375-9.
- Swan, H. J., W. Ganz, et al. (1970). "Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter." N Engl J Med **283**(9): 447-51.
- Takala, J., A. Meier-Hellmann, et al. (2000). "Effect of dopexamine on outcome after major abdominal surgery: a prospective, randomized, controlled multicenter study. European Multicenter Study Group on Dopexamine in Major Abdominal Surgery." Crit Care Med **28**(10): 3417-23.
- Trzeciak, S. and E. P. Rivers (2005). "Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis." Crit Care **9** **Suppl 4**: S20-6.
- Tuchschmidt, J., J. Fried, et al. (1992). "Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock." Chest **102**(1): 216-20.
- Ueno, S., G. Tanabe, et al. (1998). "Response of patients with cirrhosis who have undergone partial hepatectomy to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption." Surgery **123**(3): 278-86.
- Valentine, R. J., M. L. Duke, et al. (1998). "Effectiveness of pulmonary artery catheters in aortic surgery: a randomized trial." J Vasc Surg **27**(2): 203-11; discussion 211-2.
- Vallet, B., C. Chopin, et al. (1993). "Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study." Crit Care Med **21**(12): 1868-75.

- van Woerkens, E. C., A. Trouwborst, et al. (1992). "Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human?" Anesth Analg **75**(5): 818-21.
- Velmahos, G. C., D. Demetriades, et al. (2000). "Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial." Ann Surg **232**(3): 409-18.
- Venn, R., A. Steele, et al. (2002). "Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures." Br J Anaesth **88**(1): 65-71.
- Vincent, J. L. (1996). "Determination of oxygen delivery and consumption versus cardiac index and oxygen extraction ratio." Crit Care Clin **12**(4): 995-1006.
- Vincent, J. L. and D. De Backer (2004). "Oxygen transport-the oxygen delivery controversy." Intensive Care Med **30**(11): 1990-6.
- Vincent, J. L. and J. C. Preiser (1993). "Inotropic agents." New Horiz **1**(1): 137-44.
- Wakeling, H. G., M. R. McFall, et al. (2005). "Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery." Br J Anaesth **95**(5): 634-42.
- Wenger, R. H. (2000). "Mammalian oxygen sensing, signalling and gene regulation." J Exp Biol **203**(Pt 8): 1253-63.
- Wheeler, A. P., G. R. Bernard, et al. (2006). "Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury." N Engl J Med **354**(21): 2213-24.
- Wilson, J., I. Woods, et al. (1999). "Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery." BMJ **318**(7191): 1099-103.

- Yu, M., S. Burchell, et al. (1998). "Relationship of mortality to increasing oxygen delivery in patients \geq 50 years of age: a prospective, randomized trial." Crit Care Med **26**(6): 1011-9.
- Yu, M., A. Chapital, et al. (2007). "A prospective randomized trial comparing oxygen delivery versus transcutaneous pressure of oxygen values as resuscitative goals." Shock **27**(6): 615-22.
- Zhang, H. and J. L. Vincent (1993). "Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog." Circ Shock **40**(3): 168-76.
- Ziegler, D. W., J. G. Wright, et al. (1997). "A prospective randomized trial of preoperative "optimization" of cardiac function in patients undergoing elective peripheral vascular surgery." Surgery **122**(3): 584-92.

ANEXOS

Anexo 1 – Formulário de coleta de dados das variáveis estudadas

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Estudo ID: _____ Data ____/____/____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

Variáveis Dicotômicas

Variável	Tempo (dias)	Grupo experimental		Grupo controle	
		Observados	Total	Observados	Total

Variáveis Contínuas

Variável	Tempo (dias)	Grupo experimental			Grupo controle		
		N	Média	DP	N	Média	DP

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão

Anexo 2 – Controle de qualidade metodológica dos estudos

	Score		
Critério	0	1	2
Metodológico			
Aleatorização	Não aleatório		Aleatório
Mascaramento	Não mascarado		Duplo-mascaramento
Análise	Outras		Intenção de tratamento
Desfecho primário	Outro que não mortalidade	Mortalidade como desfecho secundário	Mortalidade como desfecho primário
População			
Seleção	Pacientes eleito ou não evidente	Pacientes eleitos consecutivos	
Populações comparáveis na linha de base	Não ou não evidência	Sim	
Seguimento	Incompleto	Completo	
Intervenção			
Protocolo	Não evidente	Reprodutível	
Co-intervenções	Não descritas	Descritas, porém não idênticas ou não evidentes.	Bem descritas e evidentes
Cruzamento	Não descritas	> 10 %	< 10%

Anexo 3- Formulário para avaliação dos critérios de inclusão

AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS

Estudo ID: _____ Data ____/____/____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

	Sim	não	Indeterminado
Alocação aleatória			
Participantes apropriados			
Intervenção claramente definida			
Presença de um grupo controle			
Desfechos clínicos bem estabelecidos			

Anexo 4 - Atributos dos estudos clínicos incluídos

Estudos	Tipo de cirurgia	Intervenção	Pontuação metodológica	Objetivos de tratamento
BENDER et al., 1997	VASCULAR ELETIVA	Fluídos, sangue, drogas.	8	PCWP 8-14; IC>2,8; RVS<1100
BERLAUK et al., 1991	VASCULAR PERIFÉRICA	Fluídos, drogas	9	PCWP 8-15; IC>2,8; RVS<1100
BISHOP et al., 1995	CIRURGIA GERAL	Fluídos, drogas	10	PCWP <18; IC>4,5; IDO2>670; IVO2>166
BOLDT et al., 1998	CIRURGIA PANCREÁTICA	drogas	8	PCWP 12-14; IC>2,5; PAM>70
BONAZZI et al., 2002	VASCULAR AORTICA INFRARENAL	Fluídos, drogas	10	PCWP <18; IC>3; IDO2>600; RVS<1450
BOYD et al., 1993	CIRURGIA GERAL	Fluídos, drogas	10	IDO2>600
CHYTRA et al., 2007	CIRÚRGICOS TRAUMATIZADOS	Fluídos, sangue, drogas	10	FTc 0,35-0,40
CONWAY et al., 2002	GASTROINTESTINAL	Fluídos	8	IC OTIMIZADO
DONATI et al., 2007	GASTROINTESTINAL	Fluídos, sangue, drogas	10	TE < 27%
FLEMING et al., 1992	CIRÚRGICOS TRAUMATIZADOS	Fluídos, sangue, drogas	7	IC>4,5; IDO2>670; IVO2>166
GAN et al., 2002	CIRURGIA GERAL	Fluídos	10	VS OTIMIZADO
KAPOOR et al., 2008	CIRURGIA CARDÍACA	Fluídos, drogas	9	IC-2,54,2; IDO2-450-600; VVS<10%; SVCO2>70%;00-2500 RVS -15
LOBO et al., 2000	CIRURGIA GERAL	Fluídos, drogas	11	IDO2>600
LOBO et al., 2006	CIRURGIA GERAL	Fluídos, drogas	11	IDO2>600
LOPES et al., 2007	CIRURGIA GERAL	Fluídos	8	DPP <10 %
MYTHEN et al., 1995	CIRURGIA CARDÍACA	Fluídos	8	VS OTIMIZADO
PEARSE et al., 2005	CIRURGIA GERAL	Fluídos, sangue, drogas	11	IDO2>600
POLONEN et al., 2000	CIRURGIA CARDÍACA	Fluídos, sangue, drogas	7	SVO2>70; LACTATO<2
SANDHAM et al., 2003	CIRURGIA GERAL	Fluídos, sangue, drogas	11	IDO2 550-600; IC 3,5-4,5
SHOEMACKER et al., 1988	CIRURGIA GERAL	Fluídos, drogas	5	IC>4,5; IDO2>600; IVO2>170
SCHULTZ et al., 1985	FRATURA DE COLO DE FÊMUR	Fluídos, drogas	8	LVSW/PCWP OTIMIZADO
SINCLAIR et al., 1997	FRATURA DE COLO DE FÊMUR	Fluídos	8	FTc 0,35-0,40
STONE et al., 2003	CIRURGIAS ABDOMINAIS GRANDES	Fluídos, drogas	13	VS OTIMIZADO
TAKALA et al., 2000	CIRURGIAS ABDOMINAIS GRANDES	Fluídos, sangue, drogas	13	IC>2,5
UENO et al., 1998	CIRURGIA HEPÁTICA ELETIVA	Fluídos, drogas	7	IC>4,5; IDO2>600; IVO2>170;
VALENTINE et al., 1997	CIRURGIA DE AORTA	Fluídos, sangue, drogas	10	PCWP <15; IC>2,8; RVS<1100
VELMAHOS et al., 2000	CIRÚRGICOS TRAUMATIZADOS	Fluídos, sangue, drogas	11	IC>4,5; IDO2>600; IVO2>170; SPO2/FIO2 >200
VENN et al., 2002	FRATURA DE COLO DE FÊMUR	Fluídos	10	VS OTIMIZADO
WAKELING et al., 2005	CIRURGIAS ABDOMINAIS GRANDES	Fluídos	12	VS OTIMIZADO
WILSON et al., 1999	CIRURGIA GERAL	drogas	12	IDO2>600
ZIEGLER et al., 1997	CIRURGIA VASCULAR	Fluídos, sangue, drogas	9	SVO2>65; PCWP>12; HB>10

Anexo5 – Resumo das estimativas sumários

Categoria	Odds ratio (95% de intervalo de confiança)	p para heterogeneidade
Todos os estudos clínicos		
Mortalidade	0,71 (0,58 – 0,87)	>0,05
Disfunções orgânicas	0,64 (0,57 – 0,73)	<0,05
Score metodológico 0 -9		
Mortalidade	0,27 (0,15 - 0,49)	<0,05
Disfunções orgânicas	0,46 (0,31 – 0,69)	>0,05
Score metodológico 10 -16		
Mortalidade	0,84 (0,68 – 1,05)	>0,05
Disfunções orgânicas	0,67 (0,59 – 0,76)	<0,05
Mortalidade do grupo controle entre 0 e 10%		
Mortalidade	0,96 (0,72 – 1,27)	>0,05
Disfunções orgânicas	0,75 (0,65 – 0,86)	<0,05
Mortalidade do grupo controle entre 10 e 20%		
Mortalidade	1,02 (0,66 – 1,57)	>0,05
Disfunções orgânicas	0,61 (0,44 – 0,85)	<0,05
Mortalidade do grupo controle acima de 20%		
Mortalidade	0,33 (0,22 – 0,49)	>0,05
Disfunções orgânicas	0,38 (0,26 – 0,56)	>0,05
Utilização do cateter de artéria pulmonar		
Mortalidade	0,71 (0,57 – 0,89)	<0,05

Utilização do IC / IDO2 / IVO2		
Mortalidade	0,75 (0,60 – 0,94)	<0,05
Disfunções orgânicas	0,71 (0,62 – 0,82)	<0,05
Utilização da SVO2 / SVCO2		
Mortalidade	0,68 (0,22 – 2,10)	>0,05
Disfunções orgânicas	0,49 (0,23 – 1,06)	>0,05
Utilização do Lactato		
Mortalidade	0,33 (0,07 – 1,65)	Não aplicável
Disfunções orgânicas	0,17 (0,04 – 0,80)	Não aplicável

p< 0,05 demonstra achado heterogêneo