



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Carlos Cezar Sousa de Lira

**Fluidoterapia guiada por metas versus fluidoterapia
convencional em adultos submetidos a
procedimentos neurocirúrgicos: revisão sistemática
e metanálise.**

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título
de Doutor em Anestesiologia.

Orientador (a): Prof(a). Dr(a). Norma Sueli Pinheiro Módolo

**Botucatu
2024**

Carlos Cezar Sousa de Lira

Fluidoterapia guiada por metas versus
fluidoterapia convencional em adultos submetidos
a procedimentos neurocirúrgicos: revisão
sistemática e metanálise.

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título
de Doutor em Anestesiologia.

Orientador (a): Prof(a).Dr(a). Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Lira, Carlos Cezar Sousa de.

Fluidoterapia guiada por metas versus fluidoterapia convencional em adultos submetidos a procedimentos neurocirúrgicos : revisão sistemática e metanálise / Carlos Cezar Sousa de Lira. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo

Capes: 40102130

1. Sistema nervoso Cirurgia. 2. Fluidoterapia. 3. Cuidados perioperatórios. 4. Adulto.

Palavras-chave: Adultos; Complicações perioperatórias; Fluidoterapia convencional; Fluidoterapia guiada por metas; Neurocirurgia.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE CARLOS CEZAR SOUSA DE LIRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ANESTESIOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 22 dias do mês de fevereiro do ano de 2024, às 09:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de CARLOS CEZAR SOUSA DE LIRA, intitulada **Fluidoterapia guiada por metas versus fluidoterapia convencional em adultos submetidos a procedimentos neurocirúrgicos: revisão sistemática e metanálise**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. NORMA SUELI PINHEIRO MODOLO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. PEDRO TADAO HAMAMOTO FILHO (Participação Presencial) do(a) Depto. de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR (Participação Presencial) do(a) Depto. de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. VERA LUCIA FERNANDES DE AZEVEDO (Participação Virtual) do(a) Hospital Santo Antônio/Salvador, Prof. Dr. ROBERTO BEZERRA VITAL (Participação Virtual) do(a) Hospital Universitário Onofre Lopes - HUOL/UFRN. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. NORMA SUELI PINHEIRO MODOLO



DEDICATÓRIAS

A **Deus**, pela graça de me permitir chegar até aqui e por sempre guiar meus passos.

Aos meus pais, **Cezário(in memoriam) e Iraci** pelo dom da vida e por serem os maiores incentivadores para persistir e alcançar todos objetivos seja na vida acadêmica ou na vida pessoal.

Às minhas tias, **Terezinha e Madalena**, pelo cuidado e carinho que tem por mim;

Aos meus irmãos, **Julio Cezar e Leonília**, pelo companherismo e pela cumplicidade desde a mais tenra idade

À minha esposa, **Samira**, e ao meu filho, **Joaquim Cezário**, por seu amor incondicional e por toda a paciência e compreensão ao longo de toda essa jornada.

AGRADECIMENTOS

***À minha orientadora, Profª. Titular Norma Sueli Pinheiro
Módolo, os mais sinceros agradecimentos pelo apoio e incentivo
durante a toda a pós-graduação e orientação desta tese. Muito obrigado
pelos valiosos ensinamentos, carinho e amizade.***

Agradeço a todos aqueles que colaboraram para a realização deste trabalho e, em particular:

*à **Ana Lygia Rochitti de Carvalho**, pela dedicação, imensurável ajuda e apoio em muitas etapas desta tese e de tantos outros trabalhos;*

*ao **Prof. Associado Leandro Gobbo Braz**, pela imensurável contribuição para o aperfeiçoamento desta tese;*

*ao **Prof. Marco Antônio Zanini**, pelos vários ensinamentos que vão muito além da técnica neurocirúrgica de alto nível;*

*à **Tatiane de Fátima Pineiz Biondo**, por toda a solicitude e inesgotável auxílio em todas as etapas desta pós-graduação;*

*à Bibliotecária **Marluci Betini**, pela prestimosa orientação bibliográfica;*

*à **CAPES**, pela bolsa de doutorado.*

“Por ventura não te ordenei: tem ânimo, e sê forte? Não tenha, pois, medo nem temor, porque o Senhor teu Deus está contigo em qualquer parte para onde vás”.

Josué 1:9

RESUMO E ABSTRACT

LIRA CCS. *Fluidoterapia guiada por metas versus fluidoterapia convencional em adultos submetidos a procedimentos neurocirúrgicos: revisão sistemática e metanálise*. Botucatu, 2024. 94p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Resumo

Justificativa e Objetivos: existe uma associação entre a sobrecarga hídrica e de eletrólitos e desfechos clínicos desfavoráveis em indivíduos submetidos a procedimentos cirúrgicos. O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia e segurança entre diferentes modalidades de fluidoterapia durante a anestesia em pacientes adultos submetidos a procedimentos neurocirúrgicos. **Métodos:** foi conduzida revisão sistemática de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane e declaração PRISMA 2020. A estratégia de busca foi realizada nas principais bases de dados eletrônicas (PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, Lilacs, Scielo, Scopus e Web of Science) e a última pesquisa foi realizada em 27 de dezembro de 2023. Não houve restrições quanto a idioma, data, revista ou publicação. Foram incluídos somente estudos que avaliaram desfechos perioperatórios em paciente neurocirúrgicos submetidos a diferentes metodologias de reposição volêmica: fluidoterapia convencional e fluidoterapia guiada por metas. Dados de cada ensaio clínico randomizado (ECR) foram combinados utilizando o modelo de efeito randômico para cálculo do risco relativo (RR). **Resultados:** dos 3180 estudos identificados, 15 eram ECRs e foram incluídos na análise final. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes tipos de fluidoterapia com relação a falência renal, complicações de ferida operatória e a necessidade de reabordagem cirúrgica, assim como a quantidade de fluidos utilizados no intraoperatório, a perda sanguínea e a taxa de mortalidade. A fluidoterapia guiada por metas resultou em significativa redução da incidência de complicações pulmonares (RR 0,49, IC 95%, 0,29 - 0,82, p=0,006) e complicações cardíacas (RR 0,20, IC 95%, 0,05 – 0,79, p=0,02). Notou-se, também, um menor tempo de internação hospitalar (RR -0,97, IC 95%, -1,44 – -0,49, p<0,0001) e de permanência na unidade de terapia intensiva (RR -3,88, IC 95%, -6,43 – -1,33,

p=0,003) nos pacientes submetidos a fluidoterapia guiada por metas (RR 0,57, IC 95% 0,33-1,00, p=0,05). **Conclusões:** Esta revisão sistemática revelou que uma avaliação minuciosa de parâmetros hemodinâmicos e da resposta do paciente, aliado à sua aplicação da fluidoterapia guiada por metas, é imperativo em pacientes neurocirúrgicos. Essa abordagem tem sido associada à redução da incidência de complicações pulmonares e cardíacas, bem como a uma diminuição notável na duração da estadia hospitalar e da permanência na UTI. No entanto, há uma necessidade discernível de ensaios clínicos randomizados adicionais no futuro, focando especialmente em desfechos onde os dados não demonstraram significância estatística.

Descritores: fluidoterapia, adulto, neurocirurgia, coluna, complicações peroperatórias

Lira CCS. *Goal-directed fluid therapy versus conventional fluid therapy in adults undergoing neurosurgical procedures: a systematic review and meta-analysis*. Botucatu, 2024. 94p. Thesis (PhD degree in Anesthesiology). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

Abstract

Background: there is an association between water and electrolyte overload with unfavorable clinical outcomes in individuals undergoing surgical procedures. The aim of the present study was to compare the efficacy and safety among different fluid management during anesthesia in adult patients undergoing neurosurgical procedures. **Methods:** a systematic review according to the Cochrane Handbook and PRISMA 2020 guidelines was conducted. The search was performed in the main electronic databases (PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, Lilacs, Scielo, Scopus and Web of Science) and the last one was carried out in December 27th, 2023. There were no language, year of publication, or publication status restriction. Only randomized clinical trials (RCTs) evaluating which evaluated the use of goal-directed fluid therapy (GDFT) in adult patients undergoing neurosurgical procedures were included. Data from each trial was combined using the random effects models to calculate the pooled relative risk (RR) and 95% confidence intervals. **Results:** from 3180 studies identified, 15 randomized clinical trials were included in the final analysis. There was no statistically significant difference among the different types of fluid therapy regarding renal failure, surgical wound complications, the need for re-exploration surgery, as well as the amount of fluids used intraoperatively, blood loss, and mortality rate. Goal-directed fluid therapy resulted in a significant reduction in the incidence of pulmonary complications (RR 0.49, 95% CI 0.29 - 0.82, $p=0.006$) and cardiac complications (RR 0.20, 95% CI 0.05 – 0.79, $p=0.02$). Additionally, a shorter length of hospital stay (RR -0.97, 95% CI -1.44 – -0.49, $p<0.0001$) and shorter duration of stay in the intensive care unit (RR -3.88, 95% CI -6.43 – -1.33, $p=0.003$) were noted in patients undergoing goal-directed fluid therapy (RR 0.57, 95% CI 0.33-1.00, $p=0.05$). **Conclusions:** this systematic review has revealed that a thorough examination of hemodynamic parameters and patient responsiveness, combined with the application of goal-directed fluid therapy, is imperative in neurosurgical patients.

This approach has been associated with a reduced incidence of pulmonary and cardiac complications, as well as a notable decrease in hospital length of stay and ICU duration. However, there is a discernible need for additional randomized clinical trials in the future, especially focusing on outcomes where the data did not demonstrate statistical significance.

Keywords: fluid management, goal-directed fluid therapy, conventional fluid therapy, adult, neurosurgery, spine, perioperative complications

LISTAS

Lista de Figuras

Figura 1	Distribuição dos fluidos nos compartimentos corpóreos.....	28
Figura 2	Equação revisada de Starling.....	28
Figura 3	Regra 4-2-1.....	32
Figura 4	Probe do sistema Vivid E9 TEE e Sistema FloTrac/Vigileo.....	33
Figura 5	Estratégia de busca das bases de dados eletrônicas.....	44
Figura 6	Fluxograma PRISMA 2020 da seleção dos estudos.....	53
Figura 7	Porcentagem dos estudos incluídos apresentando baixo, incerto ou alto risco de viés para cada um dos domínios de risco de viés contemplados pelo <i>Risk of Bias 2</i>	59
Figura 8	Julgamento do risco de viés dos estudos incluídos.....	60
Figura 9	Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação à incidência de falência renal.....	61
Figura 10	Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação à incidência de complicações pulmonares.....	62
Figura 11	Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação à incidência de complicações cardíacas.....	63
Figura 12	Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação à incidência de complicações de ferida operatória.....	64
Figura 13	Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação ao tempo de internação hospitalar.....	65
Figura 14	Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação ao tempo de internação em UTI.....	66

Figura 15	Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação a perda sanguínea intraoperatória.....	67
Figura 16	Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação a mortalidade.....	68
Figura 17	Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação ao tempo de internação hospitalar após análise de sensibilidade.....	70
Figura 18	Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação a perda sanguínea intraoperatória após análise de sensibilidade.....	71
Figura 19	Resultado da análise usando o sistema GRADE.....	72

Lista de Quadros

Quadro 1	Descrição dos estudos excluídos.....	54
-----------------	--------------------------------------	----

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características dos estudos incluídos.....	55
-----------------	--	-----------

Lista de Abreviaturas e Siglas

ALRC	Ana Lygia Rochitti de Carvalho
CCSL	Carlos Cezar Sousa de Lira
ECRs	Ensaio clínico randomizado
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
FGM	Fluidoterapia guiada por metas
IC	Intervalo de confiança
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
M-H	Mantel-Haenszel
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
NSPM	Norma Sueli Pinheiro Módolo
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
RR	<i>Risk Ratio</i> (Risco Relativo)
DM	Diferença das médias
UTI	Unidade de terapia intensiva

Lista de Símbolos

$p < 0,05$	estatisticamente significativo
$p > 0,05$	não significativo estatisticamente
%	porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E LITERATURA.....	24
1.1 FLUIDOTERAPIA CONVENCIONAL.....	27
1.2 FLUIDOTERAPIA GUIADA POR METAS.....	31
2. HIPÓTESE DO ESTUDO.....	34
2.1 TESTES DE HIPÓTESES (OU DE SIGNIFICÂNCIA).....	35
3. OBJETIVO.....	36
4. MÉTODOS.....	38
4.1 TIPOS DE ESTUDOS.....	39
4.2 LOCAL.....	39
4.3 METODOLOGIA.....	39
4.4 AMOSTRA.....	40
4.4.1 Tamanho da amostra	40
4.4.2 Amostragem	40
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	40
4.5.1 Tipos de estudos incluídos	40
4.5.2 Tipos de participantes	40
4.5.3 Tipos de intervenção	40
4.5.4 Tipos de desfechos clínicos estudados	41
4.5.4.1 <i>Desfechos primários</i>	41
4.5.4.2 <i>Desfechos secundários</i>	42
4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	42
4.7 LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS.....	43
4.8 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS.....	43
4.8.1 Pesquisa em bases de dados eletrônicas	43

4.8.2 Referências de artigos.....	44
4.8.3 Comunicação pessoal.....	45
4.9 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	45
4.10 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	46
4.10.1 Viés de publicação.....	46
4.10.2 Viés de dados.....	46
4.11 EXTRAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS.....	47
4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	48
4.12.1 Heterogeneidade.....	48
4.12.2 Análise de subgrupo.....	49
4.12.3 Análise de sensibilidade.....	49
4.12.4 Metanálise.....	50
5. RESULTADOS.....	51
5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	52
5.2 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	54
5.3 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	59
5.4 RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES.....	61
5.4.1 Fluidoterapia convencional versus fluidoterapia guiada por metas.....	61
5.4.1.1 Falência renal.....	61
5.4.1.2 Complicações pulmonares.....	62
5.4.1.3 Complicações cardíacas.....	63
5.4.1.4 Complicações de ferida operatória.....	64
5.4.1.5 Necessidade de reabordagem cirúrgica.....	65
5.4.1.6 Tempo de internação hospitalar.....	65
5.4.1.7 Tempo de internação em UTI.....	66
5.4.1.8 Perda sanguínea intraoperatória.....	67
5.4.1.9 Quantidade de fluidos utilizados no intraoperatório.....	68
5.4.1.10 Mortalidade.....	68
5.4.2 Análise de sensibilidade.....	68
5.4.2.1 Tempo de internação hospitalar.....	69
5.4.2.2 Perda sanguínea intraoperatória.....	70

5.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA E FORÇA DA RECOMENDAÇÃO	71
6. DISCUSSÃO.....	73
6.1 COMENTÁRIOS FINAIS.....	77
7. CONCLUSÃO.....	78
8. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA.....	80
9. IMPLICAÇÕES PARA PESQUISA.....	82
REFERÊNCIAS.....	84

INTRODUÇÃO E LITERATURA

1. INTRODUÇÃO E LITERATURA

A neurocirurgia é uma especialidade médica que se concentra no diagnóstico e tratamento de patologias relacionadas ao sistema nervoso e à coluna vertebral¹. Estima-se que, globalmente, a demanda por cuidados neurocirúrgicos tem crescido, especialmente em países de baixa e média renda, onde a expansão da força de trabalho neurocirúrgica é crucial para prevenir incapacidades graves e mortes associadas a doenças neurológicas. Anualmente, cerca de 22,6 milhões de consultas são atribuídas a patologias neurocirúrgicas, e 13,8 milhões desses casos requerem intervenções cirúrgicas². Dentre as condições mais prevalentes que necessitam de abordagens cirúrgicas, a hidrocefalia, malformações do tubo neural, doenças degenerativas da coluna vertebral e neoplasias intracranianas e espinhais são as que se destacam^{3,4}.

Complicações em uma especialidade como a neurocirurgia são esperadas dada a natureza intrínseca de elevado risco e a escassa margem para imprecisões das doenças por ela tratadas. Elas, além de impacto significativo na morbimortalidade a longo prazo, oneram de forma substancial os sistemas de saúde e financeiro⁵. Rolston et al⁶ analisaram, em 2014, dados de 38.396 casos operados entre 2006 e 2011, verificando que a incidência global de complicações pós-operatórias foi de 14,3%, sendo notavelmente superior em procedimentos cranianos (23,6%) em relação às intervenções na coluna vertebral (11,2%). Em 2017, um estudo realizado por Rock et al⁷ revelou números semelhantes com maior incidência

de complicações para cirurgias cranianas em relação às da coluna vertebral (22,2% vs. 11,1%). Observou-se ainda que as intercorrências mais frequentes foram: necessidade de transfusão sanguínea no período subsequente de 72 horas pós-intervenção (5,0%), necessidade de reabordagem cirúrgica (3,9%), incidência de infecção urinária (1,7%) e morte (1,5%)⁷.

Diversos fatores, incluindo condições clínicas pré-operatórias, intervenções e ocorrências intraoperatórias, além da assistência pós-cirúrgica estão diretamente relacionados ao surgimento das complicações⁸. Nesse contexto, o manejo de fluidos perioperatório e mais precisamente durante o ato cirúrgico é crucial para assegurar um volume circulatório ótimo que facilite a distribuição adequada de oxigênio às células para prevenir os impactos adversos da hipoperfusão na funcionalidade celular e viabilidade, bem como na resposta inflamatória e neuro-humoral. A adequada administração de fluidos também é importante para prevenir a sobrecarga hídrica e eletrolítica, efeitos adversos associados a compostos sintéticos, ou presença atípica de ânions como lactato, acetato e gluconato. Essas condições já foram extensamente estudadas e estão correlacionadas a desfechos clínicos desfavoráveis em indivíduos submetidos a procedimentos cirúrgicos⁹⁻¹⁶.

Medidas que abordem não somente o volume circulante, mas também o débito cardíaco e a resistência vascular devem ser considerados para que se tenha um adequado balanço de fluidos. Ocorre que, desde as primeiras tentativas de uso de fluidos intravasculares em 1832 por William O'Shaughnessy e Thomas Latta¹⁷, ainda não se tem um consenso acerca de qual tipo de manejo de fluidos é o mais efetivo nas cirurgias de grande porte e principalmente nas neurocirurgias¹⁸⁻¹⁹.

A necessidade de administração de fluidos durante uma cirurgia é determinada por variáveis intrínsecas ao paciente, incluindo seu peso e comorbidades existentes, assim como por especificidades do procedimento cirúrgico, como a extensão e a localização anatômica da intervenção. Tais fatores são frequentemente considerados na fluidoterapia tradicional. Em contraste, a fluidoterapia orientada por objetivos emprega a monitorização de parâmetros fisiológicos dinâmicos do paciente, ajustando a administração de fluidos para atender às necessidades específicas e corrigir desequilíbrios identificados¹⁶.

1.1 FLUIDOTERAPIA CONVENCIONAL

A fisiologia dos fluidos corporais e sua distribuição nos diversos compartimentos anatômicos (figura 1) foi inicialmente explorada através dos experimentos pioneiros de Starling em modelos animais²⁰. Posteriormente, esta linha de pesquisa foi expandida para aplicações em seres humanos por Krogh et al²¹. Mais recentemente, observou-se um avanço significativo com a revisão da equação de Starling (figura 2) e a introdução de um modelo que incorpora o papel da camada endotelial do glicocálice na dinâmica dos fluidos corporais²².

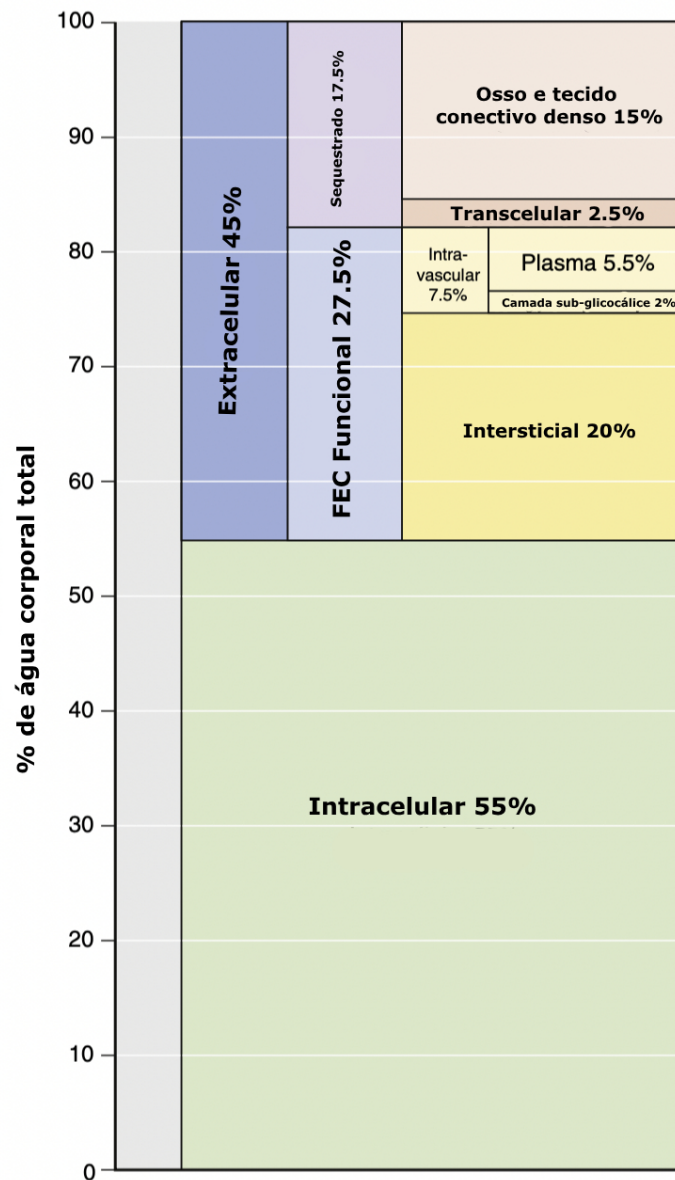


Figura 1: Distribuição dos fluidos nos compartimentos corpóreos. Figura adaptada do livro Miller's Anesthesia 9ª edição.

$$J_v = K_f ([P_c - P_i] - \sigma [\pi_c - \pi_{sg}])$$

Figura 2: Equação revisada de Starling

J_v representa o fluxo transcapilar, K_f é o coeficiente de filtração, P_c denota a pressão hidrostática capilar, P_i é a pressão hidrostática intersticial, σ representa o coeficiente de reflexão (o grau em que a tendência de uma macromolécula atravessar a barreira endotelial é resistida), π_c é a pressão oncótica capilar, e π_{sg} é a pressão oncótica subglicocálice.

No contexto clínico, a prática de reposição de fluidos tem suas raízes históricas remontando aos anos 1830, quando foi utilizada para tratar o "sangue escuro" associado à cólera, mediante a infusão de grandes volumes intravenosos^{23,24}. Essa prática ganhou maior relevância na década de 1880, particularmente no manejo de pacientes com hemorragias e estados de choque de outras naturezas^{25,26}. Um marco notável foi estabelecido por Egerton-Jennings, que relatou o uso bem-sucedido de fluidos intravenosos em um paciente em estado crítico devido a uma hemorragia anteparto, para o qual a transfusão de sangue não era viável por falta de doador compatível. Demonstrou-se, assim, a eficácia vital dos fluidos na ressuscitação volêmica²⁷.

Em 1888, Thomas Churton publicou um relato de caso, documentando um episódio de ressuscitação volêmica bem-sucedida em um paciente submetido a procedimento cirúrgico²⁸. Esse relato marca um ponto de inflexão na história da medicina, inaugurando uma era de investigações intensivas sobre a aplicação de fluidos intravenosos no contexto perioperatório e suas subsequentes implicações clínicas no período pós-operatório. Durante a primeira metade do século XX, a prática de fluidoterapia intravenosa em pacientes cirúrgicos não apenas ganhou aceitação generalizada, mas também evoluiu significativamente²⁹⁻³². Os esforços de pesquisa se concentraram na determinação da quantidade ideal e da composição adequada dos fluidos a serem administrados. Além disso, houve um interesse crescente em compreender as alterações fisiológicas experimentadas pelos pacientes no período pós-operatório.

As investigações conduzidas na década de 1950 por Moore³³⁻³⁷ e Shires³⁸, visando à caracterização dos padrões de modificação da água, fluidos corpóreos e eletrólitos no cenário pós-operatório, culminaram no desenvolvimento do conceito de translocação de fluidos para o "terceiro espaço". Esses achados foram empiricamente corroborados durante o conflito da Guerra da Coreia³⁹, período no qual se observou um aumento na taxa de sobrevivência de soldados submetidos à administração de volumes significativos de fluidos intravenosos.

Holliday e Segar⁴⁰ aprimoraram significativamente a compreensão e o manejo de fluidos, incorporando na prática clínica o conceito de fluidos de manutenção fundamentado no gasto calórico por quilograma em pacientes pediátricos. Tal trabalho resultou na amplamente utilizada regra "4-2-1" (Figura 3). Posteriormente, em 1975, Furman⁴¹ expandiu este modelo ao introduzir a estratégia de compensação para as perdas de fluidos durante períodos de jejum. Foi proposto que o déficit de fluidos poderia ser quantificado pelo produto do volume determinado pela regra de Holliday e o número de horas decorridas desde a última ingestão oral de líquidos.

A administração de fluidos de manutenção, juntamente com a compensação das perdas urinárias e sanguíneas, calculadas em mililitros por quilograma por hora, e a avaliação clínica do paciente por meio de indicadores como a pressão arterial e a pressão venosa central são a base da fluidoterapia convencional. Os regimes de prescrição que adotam esses critérios podem apresentar variações significativas, abrangendo desde abordagens mais restritivas, com taxas de 5 a 7 ml/kg/h, até regimes mais liberais, com taxas de 12 a 18 ml/kg/h¹⁶. Ressalta-se que, mesmo em

regimes restritivos, há situações em que o volume de fluido administrado pode exceder o necessário, acarretando complicações perioperatórias⁴²⁻⁴⁵. Como alternativa a esses métodos convencionais de reposição volêmica, está emergindo uma abordagem mais individualizada da terapia com fluidos⁴⁶⁻⁴⁸. Essa abordagem, a qual se baseia na aferição e utilização de variáveis objetivas como alvos terapêuticos no manejo de fluidos, é a fluidoterapia guiada por metas.

1.2 FLUIDOTERAPIA GUIADA POR METAS

No início dos anos 70, Shoemaker et al.⁴⁹ desbravaram o campo de pesquisa ao investigar padrões fisiológicos em indivíduos que sofreram grandes intervenções cirúrgicas e consequentemente desenvolveram choque hemodinâmico. Este estudo pioneiro analisou variáveis cardiorrespiratórias em uma amostra de 98 pacientes. O propósito era duplo: estabelecer parâmetros para objetivos terapêuticos e detectar indicadores iniciais de insuficiência orgânica e mortalidade. Este trabalho marcou o início de uma era focada em terapias guiadas por metas específicas para pacientes que enfrentam traumas cirúrgicos significativos.

A metodologia da Fluidoterapia Guiada por Metas (FGM) fundamenta-se na quantificação de parâmetros fisiológicos essenciais associados ao débito cardíaco ou à oxigenação sistêmica¹⁶, tais como lactato, volume sistólico (VS), variação do volume sistólico (VVS), variação da pressão de pulso (VPP), variação da pressão sistólica (VPS) e o índice de variabilidade de Pleth (IVP)^{19,50}. Nessa forma de manejo, além da administração de fluidos, pode-se fazer uso de agentes inotrópicos, vasopressores, vasodilatadores e concentrados de hemácias com o objetivo de

alcançar os alvos fisiológicos individualizados e estabelecidos no contexto perioperatório²⁷.

Uma variedade de dispositivos (figuras 4) é empregada para aferir os parâmetros fisiológicos e confirmar a consecução dos objetivos delineados pela FGM. Entre os mais notáveis estão o doppler transesofágico, dispositivos para análise da pressão arterial e de suas ondas, e a ecocardiografia intraoperatória⁵¹⁻⁵³. Existem também outros métodos de mensuração, como o cateter de artéria pulmonar, a aferição da pressão venosa central, a bioimpedância torácica e a saturação venosa central de oxigênio. No entanto, esses são menos empregados ou foram abandonados devido à baixa evidência científica do método, a problemas associados ao emprego da técnica ou à sua baixa capacidade de prever o volume sanguíneo intravascular assim como a resposta do paciente à administração de fluidos⁵⁴⁻⁵⁶.

Regra 4-2-1 de reposição volêmica	
Peso	Taxa de reposição
Primeiros 10 kg	4 mL/kg/h
Próximos 10 kg	2 mL/kg/h
Quilos subsequentes	1 mL/kg/h
Exemplo: Um paciente de 25 kg necessitaria de $(4 \times 10) + (2 \times 10) + (1 \times 5) = 65$ mL/h de fluido "de manutenção".	

Figura 3: Regra 4-2-1. Figura adaptada do livro Miller's Anesthesia 9ª edição.



Figura 4: Probe do sistema Vivid E9 TEE (GE Healthcare, Australia/New Zealand) à esquerda e sistema FloTrac/Vigileo (*Edwards Lifesciences, Irvine, CA*) à direita. Ambos são utilizados para aferir a integral velocidade-tempo (IVT) e a variação do volume sistólico respectivamente.

A implementação de fluidoterapia guiada por metas em variados contextos cirúrgicos tem demonstrado uma série de vantagens. Essas incluem a diminuição na incidência de complicações renais pós-operatórias, insuficiência respiratória, e infecções no local da cirurgia. Além disso, observa-se uma redução nos custos e no tempo de hospitalização dos pacientes⁵⁷⁻⁶⁰. Por fim, o principal propósito do manejo de fluidos na anestesia neurocirúrgica é prevenir danos cerebrais causados por perfusão cerebral inadequada e proporcionar um bom ambiente cirúrgico. Portanto, é essencial manter a estabilidade hemodinâmica e a pressão de perfusão cerebral adequada durante a neurocirurgia. Nesse contexto, a Fluidoterapia Guiada por Metas, que visa alcançar um estado otimizado e individualizado de fluidos para cada paciente, emerge como uma estratégia promissora e tem o potencial de oferecer múltiplos benefícios para os pacientes neurocirúrgicos.

HIPÓTESE DO ESTUDO

2. HIPOTESE DO ESTUDO

Esta revisão sistemática buscou as melhores evidências científicas para responder à seguinte pergunta clínica: **A fluidoretapia guiada por metas é mais eficaz e segura em pacientes adultos submetidos a procedimentos neurocirúrgicos em relação a fluidoterapia convencional?**

2.1 TESTES DE HIPÓTESES (OU DE SIGNIFICÂNCIA)

H₀: A incidência de eventos adversos perioperatórios, em adultos submetidos a procedimentos neurocirúrgicos, é semelhante quando o manejo de fluidos intraoperatório é realizado guiado por metas ou é feito de forma convencional.

H₁: A incidência de eventos adversos perioperatórios, em adultos submetidos a procedimentos neurocirúrgicos, é menor quando o manejo de fluidos intraoperatório é realizado guiado por metas comparado ao manejo de fluidos convencional.

OBJETIVO

3. OBJETIVO

Haja vista a grande importância do manejo de fluidos nos pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos, objetivamos por meio de uma revisão sistemática da literatura verificar a eficácia e segurança da fluidoterapia guiada por metas em comparação com a fluidoterapia convencional.

MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs) para manejo de reposição volêmica em pacientes neurocirúrgicos.

4.2 LOCAL

O estudo foi conduzido no Departamento de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, junto ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia. Por se tratar de revisão sistemática, não houve necessidade de apreciação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, pois essa pesquisa se enquadra na Deliberação 351/2020 da Congregação da Faculdade de Medicina, Unesp com base na Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

4.3 METODOLOGIA

O método desta pesquisa seguiu as recomendações e orientações para a realização de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados propostas pela Colaboração Cochrane^{61,62,63} e pela declaração PRISMA 2020⁶⁴. O estudo foi iniciado após sua aprovação no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas – PROSPERO - CRD42023397467.

4.4 AMOSTRA

4.4.1 Tamanho da amostra

Foram incluídos todos os estudos encontrados com a estratégia de busca específica para cada base de dados eletrônicos e que preencheram os critérios de inclusão previamente definidos.

4.4.2 Amostragem

Foram elaboradas as estratégias de busca para obtenção de informações sem restrições quanto à publicação científica e idioma, como descrito no item 4.8.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.5.1 Tipos de estudos incluídos

Ensaio clínico randomizado (ECRs) que avaliaram desfechos perioperatórios em paciente neurocirúrgicos submetidos a diferentes metodologias de reposição volêmica: fluidoterapia convencional e fluidoterapia guiada por metas.

4.5.2 Tipos de participantes

Foram considerados elegíveis os estudos envolvendo pacientes adultos submetidos a neurocirurgia, contemplando cirurgias cranianas e de coluna e que foram submetidos a manejo de reposição volêmica segundo as modalidades estudadas. Não houve restrição de sexo, de raça e de situação econômica e social.

4.5.3 Tipos de intervenção

Estudos foram considerados, para inclusão nesta revisão sistemática, quando envolviam a comparação aleatória de:

- grupo de intervenção: adultos submetidos a procedimentos neurocirúrgicos cuja reposição volêmica seguiu terapia guiada por metas;
- grupo controle: adultos submetidos a procedimentos neurocirúrgicos cuja reposição volêmica seguiu terapia convencional.

4.5.4 Tipos de desfechos clínicos estudados

4.5.4.1 Desfechos primários

Os desfechos primários avaliados incluíam complicações perioperatórias clínicas e cirúrgicas, caracterizadas pelas incidências de:

1. **falência renal:** definida como súbita e rápida na perda da função renal no período pós-operatório;
2. **complicações pulmonares:** definida como qualquer condição que comprometa a função pulmonar no período pós-operatório como pneumonia, edema pulmonar, embolia pulmonar, pneumotórax e Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA);
3. **complicações cardíacas:** definida como qualquer condição que comprometa a função cardíaca no período pós-operatório como infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmias e outras;

4. **complicação de ferida operatória:** infecção, fístula, deiscência
5. **reabordagem cirúrgica:** necessidade de nova cirurgia no período pós-operatório imediato (até 48h);

4.5.4.2 *Desfechos secundários*

Os desfechos secundários avaliados foram as incidências e/ou taxas de:

1. **tempo de internação hospitalar:** aferido em dias;
2. **tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI)/ necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI):** aferido em horas ou dias;
3. **perda sanguínea:** aferida em ml ou litros;
4. **quantidade de fluidos utilizados no intraoperatório:** aferidos em ml ou litros
5. **mortalidade:** definida como taxa de mortalidade até 30 dias após o procedimento cirúrgico.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Publicações duplicadas, artigos de revisão, estudos em animais, relatos de caso e “*off-topic*” foram excluídos desta revisão sistemática.

4.7 LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores (CCSL e ALRC) avaliaram independentemente os títulos e os resumos de todos os estudos clínicos identificados na busca eletrônica. Os estudos potencialmente elegíveis que preencheram os critérios de inclusão foram obtidos na íntegra. Em caso de discórdia, um terceiro autor (NSPM) foi contatado. Foi criada, assim, uma coleção de estudos avaliados pelos revisores.

4.8 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

4.8.1 Pesquisa em bases de dados eletrônicas

Para identificação dos estudos incluídos ou considerados para esta revisão, não houve restrições de idioma, data, revista ou publicação.

A busca foi conduzida nas seguintes bases de dados eletrônicas:

1. EMBASE, via Ovid (até dezembro de 2023);
2. MEDLINE, via PubMed (até dezembro de 2023);
3. LILACS, via Bireme (até dezembro de 2023);
4. Registro de Ensaio Controlado da Colaboração Cochrane (CENTRAL, *The Cochrane Library* 2023);
5. Scopus (até dezembro de 2023);
6. *Web of Science* (até dezembro de 2023);
7. CINAHL (até dezembro de 2023).

Os termos *MeSH* (*Medical Subject Heading*) utilizados foram: “*neurosurgery*”, “*neurosurgical procedures*”, “*spine*”, “*surgical procedures, operative*”, “*fluid therapy*”.

Foi utilizada uma estratégia de busca geral, adaptável às características de cada base de dados, para identificar estudos envolvendo

pacientes adultos submetidos a neurocirurgia, contemplando cirurgias cranianas e de coluna e que foram submetidos a manejo de reposição volêmica segundo as modalidades estudadas, conforme a figura 5.

A utilização do termo *MESH* “*spine*” em combinação com o termo “*surgical procedures, operative*” teve como objetivo ampliar a busca por ECRs, considerando aqueles trabalhos nos quais os procedimentos foram realizados tanto por equipes compostas por ortopedistas quanto por equipes interdisciplinares envolvendo neurocirurgiões e ortopedistas. Isso se justifica, visto que ambas especialidades apresentam taxas semelhantes de readmissão, complicações e reoperações, independentemente do tipo de cirurgia de coluna realizada⁶⁵.

A data da última pesquisa foi 27 de dezembro de 2023.

```
('fluid therapy' OR 'fluid therapies' OR 'oral rehydration therapy'
OR 'oral rehydration therapies' OR 'rehydration' OR 'rehydrations'
OR 'oral rehydration therapy' OR 'oral rehydration' OR 'oral
rehydrations' ) AND (('neurosurgery' OR 'neurosurgeries' OR
'neurosurgical procedures' OR 'neurosurgical procedure' OR
'neurologic surgical procedure' OR 'neurologic surgical
procedures') OR (('vertebral column' OR 'vertebral columns' OR
'spinal column' OR 'spinal columns' OR 'vertebra' OR 'vertebrae')
AND ('operative procedures' OR 'operative procedure' OR
'operative surgical procedures' OR 'operative surgical procedure'
OR 'surgical procedures' OR 'surgical procedure')))
```

Figura 5: Estratégia de busca das bases de dados eletrônicas.

4.8.2 Referências de artigos

As listas de referências de artigos originais, de resumos, de artigos de revisões e de revisões sistemáticas foram consultadas manualmente para citações adicionais.

4.8.3 Comunicação pessoal

Especialistas da área, além dos autores dos estudos, foram contatados, via e-mail, para adquirir informações adicionais sobre dados não disponibilizados nos artigos e para identificação de ensaios clínicos ainda não publicados.

4.9 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores (CCSL e ALRC) analisaram, independentemente, os títulos e resumos identificados pela estratégia descrita anteriormente para detectar os estudos potencialmente relevantes para esta revisão. Os artigos elegíveis para inclusão nesta revisão foram selecionados para leitura completa. No caso de discrepância, um terceiro autor (NSPM) foi consultado para posterior discussão e elegibilidade dos artigos. A concordância foi obtida por consenso, após avaliação do texto completo do trabalho e, quando necessário, após contato com os autores a fim de obter informações adicionais.

Os estudos foram classificados em:

1. potenciais (ou selecionados): estudos que preencheram totalmente os critérios de inclusão, dos quais se obtiveram cópias dos artigos na íntegra para avaliação;

2. não potenciais (ou não selecionados): estudos fora do assunto de interesse e aqueles que não eram ECRs ou *quasi-randomizados*.

4.10 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por dois autores (CCSL e ALRC), e as discrepâncias foram resolvidas por um terceiro autor (NSPM) usando o *Risk of Bias 2*: uma ferramenta de avaliação de risco de viés para ensaios randomizados da Colaboração Cochrane⁶⁶. O *Risk of Bias 2* considera cinco domínios de viés: (1) o processo de randomização; (2) desvios das intervenções pretendidas; (3) dados de resultado ausentes; (4) medição do resultado; (5) seleção dos resultados relatados. Finalmente, o risco geral de viés foi calculado e, de acordo, os estudos foram classificados como alto risco, incerto e baixo risco.

As discordâncias referentes ao julgamento sobre a ocorrência de risco de viés para cada critério foram resolvidas por meio de reuniões de consenso entre os autores da revisão (CCSL, ALRC e NSPM).

4.10.1 Viés de publicação

O viés de publicação foi planejado para ser *avaliado* através do *funnel plot* ou gráfico de funil, se houvesse estudos suficientes para tal.

4.10.2 Viés de dados

Dois autores (CCSL e ALRC) extraíram as seguintes informações a partir de um formulário padronizado:

- características do estudo (desenho, método de randomização/aleatorização, sigilo da alocação);
- participantes;
- intervenções;
- desfechos clínicos (tipos de desfechos – dicotômicos ou contínuos).

4.11 EXTRAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Inicialmente foi utilizado um formulário padrão para extração de dados dos estudos que preencheram os critérios de inclusão descritos anteriormente. O formulário foi baseado no *Cochrane Handbook*. Dois autores (CCSL e ALRC), independentemente e em dupla, registraram:

- autor, ano de publicação;
- métodos: desenho de estudo, multicêntrico ou único centro, duração/período de estudo; justificativa do tamanho amostral, procedimento de randomização (geração da alocação), ocultação da alocação, mascaramento em relação aos investigadores, aos avaliadores de desfechos e aos participantes, perdas e desistências, relato seletivo de desfecho, utilização da análise por intenção de tratar, outras fontes de vieses e período de seguimento;
- participantes: tamanho da amostra, idade, sexo, critérios de inclusão e de exclusão e local do estudo;
- intervenção: grupo controle, intervenção e duração da intervenção;
- desfechos avaliados: desfechos primários e secundários;

- observações: foram anotadas a possível presença de potencial conflito de interesse dos autores envolvidos nos estudos e quaisquer outras informações possivelmente relevantes.

4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A análise estatística foi realizada com o software *Review Manager* 5.4 (REVMAN 5.4; The Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom). Por tratar-se de um software desenvolvido em língua inglesa, alguns resultados apresentados, como gráficos de metanálise e as figuras de risco de viés, serão exibidos no idioma original do programa. Os dados só foram avaliados e incluídos se relatados apropriadamente para se realizar a metanálise, sendo assim possíveis de serem combinados.

Para dados dicotômicos, foi usado risco relativo (RR – proporção de eventos no grupo submetido a fluidoterapia guiada por metas em relação à proporção de eventos no grupo-controle) como medida de efeito, com intervalo de confiança (IC) de 95%. Foi utilizado o modelo estatístico Mantel-Haenszel de efeito randômico. Valores menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

Nos trabalhos em que os dados dos desfechos foram apresentados como mediana e intervalo interquartil, foi realizada a conversão para média e desvio padrão seguindo a recomendação do *Handbook* da Cochrane e utilizando o software *Deep Meta Tool* desenvolvido e validado por Sharma et al⁶⁷.

4.12.1 Heterogeneidade

Procurou-se por heterogeneidade clínica examinando os detalhes dos ensaios clínicos. A partir de então, as inconsistências de estudos somados em uma metanálise foram quantificadas através do teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q-df)/Q] \times 100\%$, sendo Q o qui-quadrado e df o grau de liberdade (*degree of freedom*), quando aplicável. De acordo com a Colaboração Cochrane⁶⁸, o grau de heterogeneidade foi interpretado como segue:

- 0 – 40%: pode não ser importante;
- 30 – 60%: pode representar heterogeneidade moderada;
- 50 – 90%: pode representar heterogeneidade substancial;
- 75 – 100%: considerável heterogeneidade.

Como regra geral, onde existe considerável heterogeneidade, planejou-se considerar a não realização de metanálises, quando o I^2 fosse superior a 75%.

4.12.2 Análise de subgrupo

A análise de subgrupo foi planejada considerando os diversos fatores que atuam nos eventos adversos perioperatórios após a realização de procedimento neurocirúrgico no crânio e na coluna vertebral. Nesta revisão, as análises de subgrupo foram realizadas no seguinte caso:

1. diferentes tipos de abordagem cirúrgica (cirurgia craniana e cirurgia em coluna vertebral);

4.12.3 Análise de sensibilidade

Se houvesse um número suficiente de estudos, seria realizada uma análise de sensibilidade para explorar as causas de heterogeneidade e a robustez

dos resultados entre os estudos. O objetivo dessa análise seria verificar como a randomização, ocultação da alocação e o mascaramento afetariam os efeitos da intervenção. Os seguintes fatores seriam projetados na análise de sensibilidade separando os estudos de acordo com:

- critérios de inclusão de pacientes;
- qualidade de ocultação da alocação (baixo, alto ou incerto);
- mascaramento (baixo, alto ou incerto);
- razão para desistência e perda para cada desfecho;
- análise por intenção de tratar versus dados de análise disponíveis (*per protocol*).

4.12.4 Metanálise

Na existência de dados de mais de um estudo para o mesmo desfecho e sendo os mesmos homogêneos e adequados em relação à metodologia empregada, os dados seriam combinados em uma metanálise, utilizando-se o programa *Review Manager (Revman)* 5.4, desenvolvido pela Colaboração Cochrane.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

As buscas em todas as bases de dados eletrônicas resultaram em 3180 referências (figura 6). A data da última busca eletrônica foi 27 de dezembro de 2023. Após a remoção das referências duplicadas, 2551 estudos foram então triados pelo título e resumo. Os 25 artigos e protocolos de pesquisa potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão sistemática tiveram suas cópias obtidas na íntegra. Destes, quatro referências não preencheram por completo os critérios de inclusão e foram, portanto, excluídas.

Um estudo⁶⁹ foi excluído da análise, apesar de ser um Ensaio Clínico Randomizado (ECR), pois a randomização, neste caso, foi empregada com um objetivo distinto do manejo de fluidos no contexto intraoperatório. Adicionalmente, três outros estudos foram removidos do escopo da análise: um por não se enquadrar na categoria de ECR⁷⁰ e dois^{71,72} devido à presença de dados duplicados, os quais já haviam sido empregados em pesquisas anteriores, conforme detalhado no Quadro 1. Paralelamente, cinco artigos⁷³⁻⁷⁷ adicionais e um protocolo de pesquisa (IRCT20201014049024N1) foram excluídos e considerados exclusivamente como referências para revisão de literatura, visto que não se obteve resposta aos e-mails enviados para os autores.

Um total de 15 ensaios clínicos randomizados⁷⁸⁻⁹² preencheu todos os critérios de inclusão desta revisão sistemática.

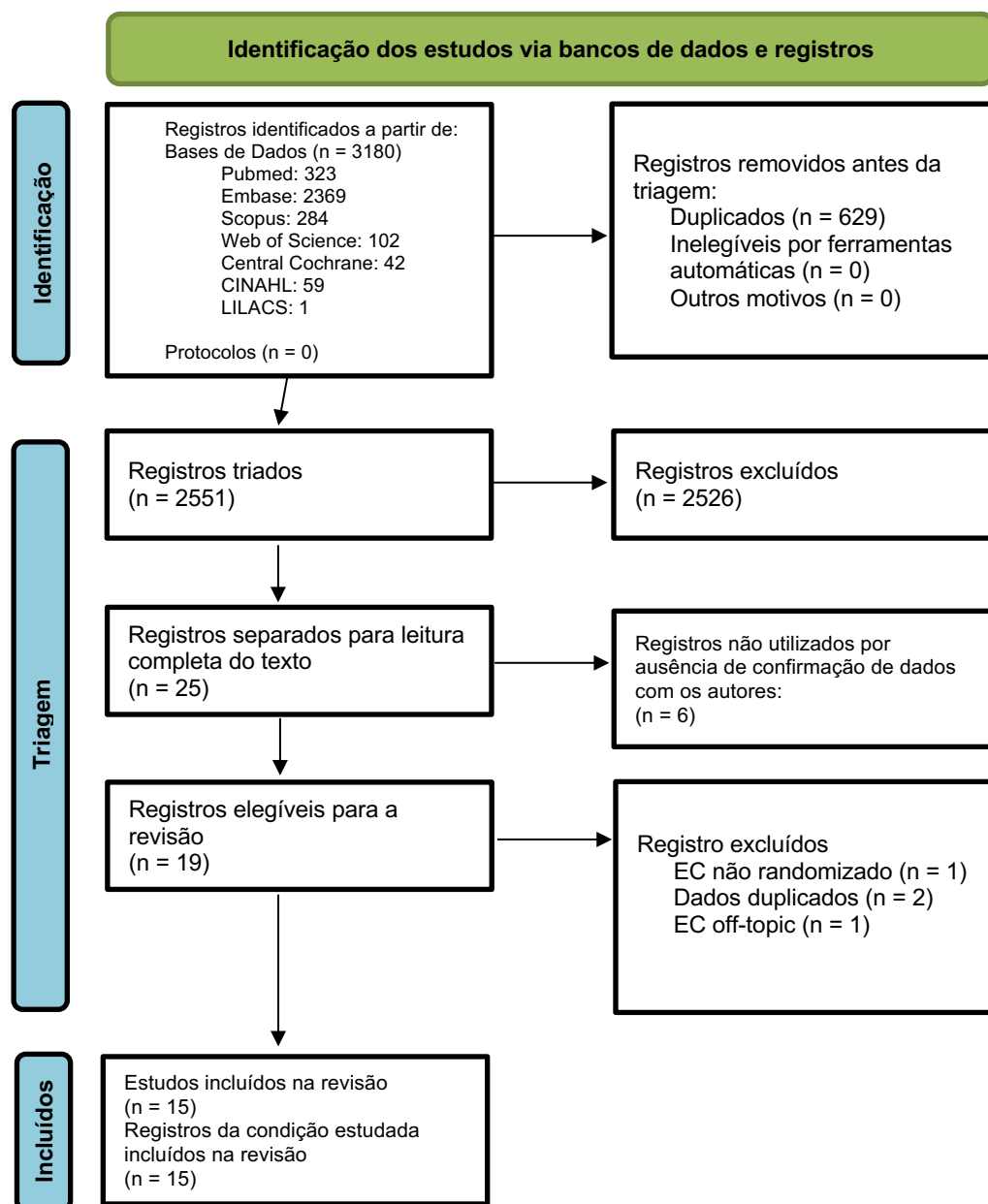


Figura 6 – Fluxograma PRISMA 2020 da seleção dos estudos.

Quadro 1 – Descrição dos estudos excluídos

Identificação do estudo	Razão de exclusão
Che et al., 2020 ⁷⁰	Ensaio clínico não randomizado
Rath et al., 2018 ⁷¹ ; Hazarika et al., 2022 ⁷²	Estudos com dados duplicados de outros artigos já selecionados
Anetsberger, 2020 ⁶⁹	Ensaio clínico randomizado, porém a randomização foi realizada com outro propósito que não o manejo de fluidos no intraoperatório

5.2 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

5.2.1 Estudos incluídos

Foram incluídos quinze ensaios clínicos randomizados nesta revisão. São eles: Abdelhamid et al., 2023⁷⁸; Bloria, 2021⁷⁹; Çevikkalp et al., 2020⁸⁰; Hasanin et al., 2019⁸¹; Hazarika et al., 2022⁸²; Kukralova et al., 2022⁸³; Luo et al., 2017⁸⁴; Mishra et al., 2022⁸⁵; Moharari et al., 2021⁸⁶; Omar et al., 2021⁸⁷; Prasad et al., 2021⁸⁸; Wang et al., 2022⁸⁹; Wang et al., 2021⁹⁰; Wongtangman et al., 2022⁹¹; Wu et al., 2022⁹². Estes estudos envolveram um total de 1159 participantes. As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos.

ID	Tipo de cirurgia	Paciente recrutados	Pacientes analisados	Pacientes FTC	Pacientes FGM	Alvo + Protocolo FTC	Alvos + Protocolo FGM	Parâmetros utilizados na FTC	Monitor hemodinâmico utilizado na FGM
Abdelhamid 2023	Coluna	80	66	33	33	PAM $\geq$ 70% VBP Basal: Ringer 5ml/kg/h Bolus: - 250ml Cristalóide - 5mg de efedrina	PVI $\leq$ 13% e PAM $\geq$ 70% VBP Basal: 2ml/kg/h Bolus: - 250ml Cristalóide - 5mg de efedrina	PAM, débito urinário e frequência cardíaca	Masimo SET "Mighty-Sat Fingertip Pulse Oxi- metry" (Masimo Corporation, Irvine, CA, USA model 9900)
Bloria 2021	Crânio	61	50	25	25	PVC entre 8 e 10 cm ² H ₂ O Basal: SF 0,9% 2ml/kg/h Bolus: - SF 0,9% 5ml/kg/5min - Phenylephrine 100µg	VTI < 15 cm or VTI Variations >12% Basal: SF 0,9% 2ml/kg/h Bolus: - SF 0,9% 5ml/kg/5min - Phenylephrine 100µg	PAM, PVC	Vivid E9 TEE machine (GE Healthcare, Australia/New Zealand)
Cevikkalp 2020	Coluna	100	100	50	50	ND Regra 4-2-1	PVI $\leq$ 14% Basal: 4ml/kg/h Bolus: - 250ml Cristalóide a cada 5min	PAM, PVC e frequência cardíaca	PVI probe (Radical-7®; Masimo Corp., Irvine, CA, USA)
Hasanin 2019	Crânio	75	61	30	31	Normotensão Basal: Ringer 4ml/kg/h Bolus: - 3ml/kg/5min de Ringer se PAM 20% menor + PVC < 4mmHg - 9mg de efedrina se PAM 20% menor + PVC > 4mmHg	PPV $\leq$ 13% Basal: Ringer 1ml/kg/h Bolus: - 3ml/kg/5min de Ringer se PPV > 13% - 9mg de efedrina se PAM 20% menor	PAM, PVC, débito urinário	GE solar 8000M/I monitor
Hazarika 2022	Crânio	64	64	32	32	PAM > 70mmHg Basal: 2ml/kg/h cristalóide	SVV $\leq$ 12%, CI $\geq$ 2.5 L/min/m ² e PAM $\geq$ 70 mmHg - SVV > 12% -> Infusão de fluidos(ND) - SVV $\leq$ 12% + CI < 2.5 L/min/m ² -> Metephermine 3mg bolus + IC de Dobutamina - SVV $\leq$ 12% + CI $\geq$ 2.5 L/min/m ² + PAM < 70 mmHg -> IC de Phenylephrine	PAM	FloTrac, EV-1000 device (Edwards Lifesciences, Irvine, CA)

Tabela 1 continuação: Características dos estudos incluídos.

ID	Tipo de cirurgia	Paciente recrutados	Pacientes analisados	Pacientes FTC	Pacientes FGM	Alvo + Protocolo FTC	Alvos + Protocolo FGM	Parâmetros utilizados na FTC	Monitor hemodinâmico utilizado na FGM
Kukralova 2022	Coluna	50	50	25	25	PAM $\pm 15\%$ da PAM basal Basal: 20ml Plasmalyte/medicação + 120ml Plasmalyte no início da cirurgia Bolus: Plasmalyte 2ml/kg/5min Norepinefrina Efedrina Atropina 0,5mg se FC<45	CI ≥ 2.1 L/min/m² Basal: 20ml Plasmalyte/medicação + 120ml Plasmalyte no início da cirurgia Bolus(PAM < 75% da PAM basal ou CI <2.1 L/min/m²): - FC<45 -> Atropina 0,5mg - SVRI ≤ 1900 dyn.s.cm-5.m² -> norepinefrina - SVV $\geq 9\%$ -> Plasmalyte 2ml/kg/5min - SVV < 9% -> Efedrina 10mg a cada 5min	PA não invasiva, PAM	ClearSight system/EV 1000 platform
Luo 2017	Crânio	150	145	72	73	Sem alvo pré-estabelecido. Manejo de fluidos a critério do anestesiológista	PAM ≥ 65mmHg Basal: 3ml/kg/h de SF 0,9% Bolus: - PAM < 65mmHg + CI <2.5 L/min/m² + SVV > 15% -> 200ml de colóide - PAM < 65mmHg + CI >2.5 L/min/m² -> vasopressor - PAM < 65mmHg + CI <2.5 L/min/m² + SVV < 15% -> Inotrópico	PAI, PAM, FC	The FloTrac/Vigileo system (Edwards Lifesciences, Irvine, CA)
Mishra 2022	Crânio	40	40	20	20	PAM entre 65 e 90 mmHg PVC entre 8 e 12 mmHg Débito urinário: 0,5ml/kg/h Basal: 3ml/kg/h de cristalóide Restante do manejo de fluidos a critério do anestesista.	SVV < 12%, CI ≥ 2.5 L/min/m², PAM ≥ 65mmHg Basal: 3ml/kg/h de cristalóide Bolus: - SVV $\geq 12\%$ -> 200ml de colóide/5min - CI <2.5 L/min/m² -> dobutamina - PAM < 60mmHg + SVV e CI normais -> efedrina	PAM, PVC, débito urinário	The FloTrac/Vigileo system (Edwards Lifesciences, Irvine, CA)
Moharari 2021	Coluna	40	40	20	20	PAM > 65 mmHg / PVC entre 8 e 15 mmHg /FC < 100 Manejo de fluidos a critério do anestesiológista para atingir os alvos estabelecidos	SVV < 15% Basal: 4ml/kg/h cristalóide - SVV $\geq 15\%$ -> 250ml de cristalóide/5min	PA não invasiva, PAM, FC,	LiDCOrapid system (LiDCO group)

Tabela 1 continuação: Características dos estudos incluídos.

ID	Tipo de cirurgia	Paciente recrutados	Pacientes analisados	Pacientes FTC	Pacientes FGM	Alvo + Protocolo FTC	Alvos + Protocolo FGM	Parâmetros utilizados na FTC	Monitor hemodinâmico utilizado na FGM
Omar 2021	Coluna	48	48	24	24	PAM $\geq$ 65 PVC $\geq$ 8 mmHg Débito urinário: 0,5ml/kg/h Manejo de fluidos liberal e a critério do anestesiológista para atingir os alvos estabelecidos	SVV < SVVx DO₂l $\geq$ 450ml/min/ m² Basal: Ringer acetato 4ml/kg/h Bolus: - SVV > SVVx → Ringer 10ml/kg (até 2x). Se refratário, usar aminas vasoativas - SVV < SVVx + DO₂l < 450ml/min/ m² + CI < 2.2 L/min/m² → Inotrópicos - SVV < SVVx + DO₂l < 450ml/min/ m² + CI $\geq$ 2.2 L/min/m² → CH:PFC 1:1 até DO₂l $\geq$ 450ml/min/ m²	PVC, PAM, débito urinário	EC device, The ICONTM monitor, by Cardiotronic, Inc
Prasad 2021	Coluna	30	29	15	14	PAM e FC $\pm$ 20% dos valores basais do paciente PVC entre 8 e 12 mmHg Manejo de fluidos liberal e a critério do anestesiológista para atingir os alvos estabelecidos e para repor as perdas	SVV < 12%, CI > 2.5L/min/m², PAM > 65mmHg Bolus: - SVV > 12% → 250ml de cristalóide em 5 min; - PAM < 65mmHg + SVV < 12% → Phenylephrine 1µg/kg; - CI < 2.5L/min/m² + PAM < 65mmHg + SVV < 12% → infusão de dobutamina	PAM, PVC, FC, débito urinário	The FloTrac/Vigileo system (Edwards Lifesciences, Irvine, CA)
Wang 2022	Crânio	151	151	75	76	Manejo de acordo com parâmetros hemodinâmicos e débito urinário.	SVV Manejo de fluidos orientado para otimização do SVV	NR	The FloTrac/Vigileo system (Edwards Lifesciences, Irvine, CA)
Wang 2021	Coluna	200	195	97	98	PAM > 60mmHg ou PAS > 90mmHg Bolus de 5ml/kg antes da indução + 5ml/kg/h até o fim da cirurgia - PAM $\leq$ 60mmHg ou PAS $\leq$ 90 mmHg → Bolus de Efedrina 6mg (máx. 30mg) ou Norepinefrina IC 0,05µg/kg/min - Se hipotensão refratária, bolus de Ringer 3ml/kg	PPV $\leq$ 14% Bolus de 5ml/kg antes da indução + 5ml/kg/h até o fim da cirurgia - PPV > 14% ou Aumento do SV > 10% em 5 min → Bolus de Ringer lactato 3ml/kg até correção; - PAM < 60mmHg → Bolus de Efedrina 6mg (máx. 30mg) ou Norepinefrina IC 0,05µg/kg/min	PAM, PAS	CNAP - CANP™ Monitor 500, Guangzhou Xinju Science and Trade Co

Tabela 1 continuação: Características dos estudos incluídos.

ID	Tipo de cirurgia	Paciente recrutados	Pacientes analisados	Pacientes FTC	Pacientes FGM	Alvo + Protocolo FTC	Alvos + Protocolo FGM	Parâmetros utilizados na FTC	Monitor hemodinâmico utilizado na FGM
Wongtangman 2022	Coluna	60	57	30	27	NR Apenas cita manejo padrão de fluidos.	PPV < 13% antes de colocar o paciente pronado Basal: Ringer lactato 4ml/kg/hr Bolus: - PPV < PPV Aceitável* → 200ml de ringer/10 min até o máx. 10ml/kg - PAM < 60mmHg ou PAS < 90mmHg e FC < 100 bpm → Bolus de Efedrina 6mg (máx. 30mg) - PAM < 60mmHg ou PAS < 90mmHg e FC > 100bpm → Norepinefrina 4-8mcg IV	NR	Nihon Kohden-BSM 3562 monitor (Nihon Kohden, Shinjuku, Japan)
Wu 2017	Crânio	66	63	30	33	PVC ≥ 8 mmHg PAM ≥ 80% dos valores basais aferidos no pré-op. Basal: 3ml/kg de solução colóide + regra 4-2-1 Bolus: - PVC < 8mmHg + PAM < 80% PAM basal por 1 minuto → 50ml colóide - PAM < 70% PAM Basal por 1 min → 50ml colóide - PAM ≤ 70mmHg → Efedrina ou Phenylephrine	SVV ≤ 12 % + CI ≥ 2.5 L/min/m ² + PAM > 70mmHg Basal: 3ml/kg de solução colóide + regra 4-2-1 Bolus: - SVV > 12 % → bolus de 50ml de colóide até normalizar SVV; - SVV ≤ 12 % + CI < 2.5 L/min/m ² → Dobutamina - PAM ≤ 70mmHg por mais de 1 minuto → Efedrina ou Phenylephrine	PVC, PAM, débito urinário	The FloTrac/Vigileo system (Edwards Lifesciences, Irvine, CA)

ID: identificação do estudo. FTC: Fluidoterapia convencional. FGM: Fluidoterapia guiada por metas. NR: não relatado. PVC: pressão venosa central. PAM: pressão arterial média. PAS: pressão arterial sistólica. PPV: pressão de pulso variada. SVV: stroke volume variation. FC: frequência cardíaca. CI: cardiac index. VTI: velocity time integral. SVRI: systemic vascular resistance index. PVI: Pleth variability index.

Fonte: elaborada pelo autor

5.3 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Um resumo da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos realizada por meio da ferramenta RoB 2⁶⁶ pode ser observado nas figuras 9 e 10 que foram geradas utilizando a ferramenta *robvis*⁹³. Em geral, nenhum dos estudos incluídos pode ser considerado como tendo alto risco de viés. Porém, devido à inabilidade do mascaramento do anestesiológista responsável pelo manejo da reposição volêmica, podemos considerar os ensaios clínicos como tendo ao menos uma provável fonte de viés. Apenas 6 estudos relataram em relação ao processo de randomização dos participantes das pesquisas^{79,81,86,88,90,91}.

A revisão dos julgamentos dos ensaios clínicos incluídos acerca de cada item do risco de viés está apresentada nas figuras 7 e 8.

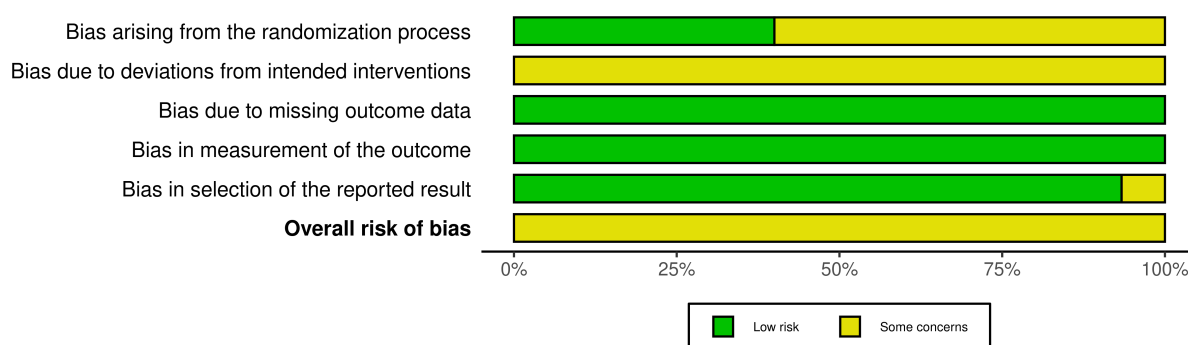


Figura 7: Porcentagem dos estudos incluídos apresentando baixo, incerto ou alto risco de viés para cada um dos domínios de risco de viés contemplados pelo RoB 2.

	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Abdelhamid 2023	-	-	+	+	+	-
Bloria 2021	+	-	+	+	+	-
Çevikkalp 2020	-	-	+	+	+	-
Hasanin 2019	+	-	+	+	+	-
Hazarika 2022	-	-	+	+	-	-
Kukralova 2022	-	-	+	+	+	-
Luo 2017	-	-	+	+	+	-
Mishra 2022	-	-	+	+	+	-
Moharari 2021	+	-	+	+	+	-
Omar 2021	-	-	+	+	+	-
Prasad 2021	+	-	+	+	+	-
Wang, L 2022	-	-	+	+	+	-
Wang, DD 2021	+	-	+	+	+	-
Wongtangman 2022	+	-	+	+	+	-
Wu 2017	-	-	+	+	+	-

Study

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Figura 8: Julgamento do risco de viés dos estudos incluídos.

5.4 RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES

5.4.1 Fluidoterapia convencional versus fluidoterapia guiada por metas

5.4.1.1 Falência renal

- Cirurgias Cranianas: não houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de dois estudos^{79,84}. O RR foi de 0,64 e o IC 95% variou de 0,32 a 1,27.
- Cirurgias em coluna: não houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de dois estudos^{90,91}. O RR foi de 0,70 e o IC 95% variou de 0,27 a 1,85.

O RR final para o desfecho falência renal foi de 0,76, com o IC 95% variando de 0,52 a 1,11 (Figura 9).

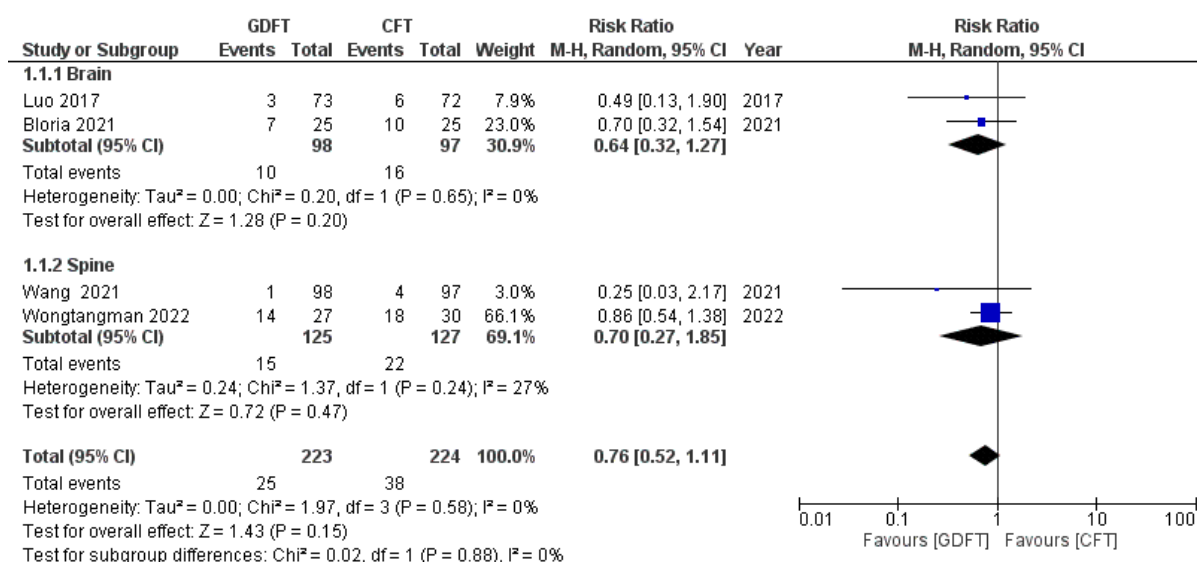


Figura 9: Comparação entre fluidoreterapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação à incidência de falência renal.

5.4.1.2 Complicações pulmonares

- Cirurgias cranianas: houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de cinco estudos^{79,84,85,89,92}. O RR foi de 0,47 e o IC 95% variou de 0,28 a 0,82.
- Cirurgias em coluna: não houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de três estudos^{86,90,91}. O RR foi de 0,64 e o IC 95% variou de 0,13 a 3,24.

O RR final para o desfecho incidência de complicações pulmonares foi de 0,49, com o IC 95% variando de 0,29 a 0,82 (Figura 10).

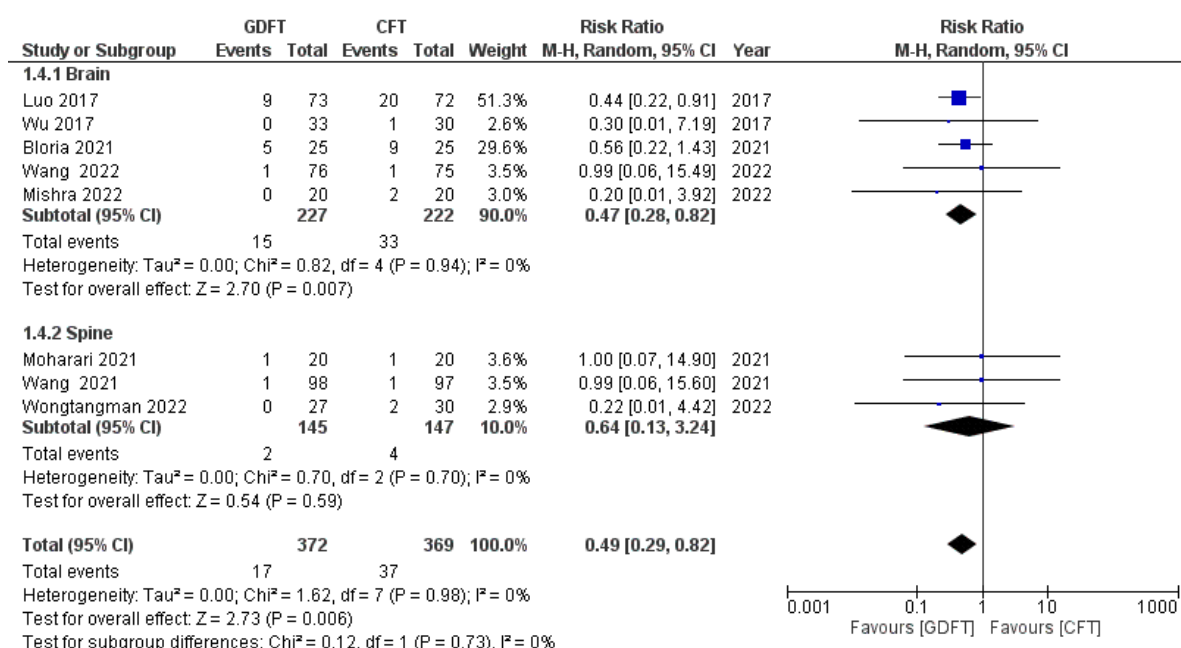


Figura 10: Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação à incidência de complicações pulmonares.

5.4.1.3 Complicações cardíacas

- Cirurgias cranianas: houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de dois estudos^{84,92}. O RR foi de 0,15 e o IC 95% variou de 0,03 a 0,84.
- Cirurgias em coluna: um único estudo⁹⁰ apresentou dados para essa complicação, não sendo possível realizar metanálise para esse subgrupo.

O RR final para o desfecho incidência de complicações cardíacas foi de 0,20, com o IC 95% variando de 0,05 a 0,79 (Figura 11).

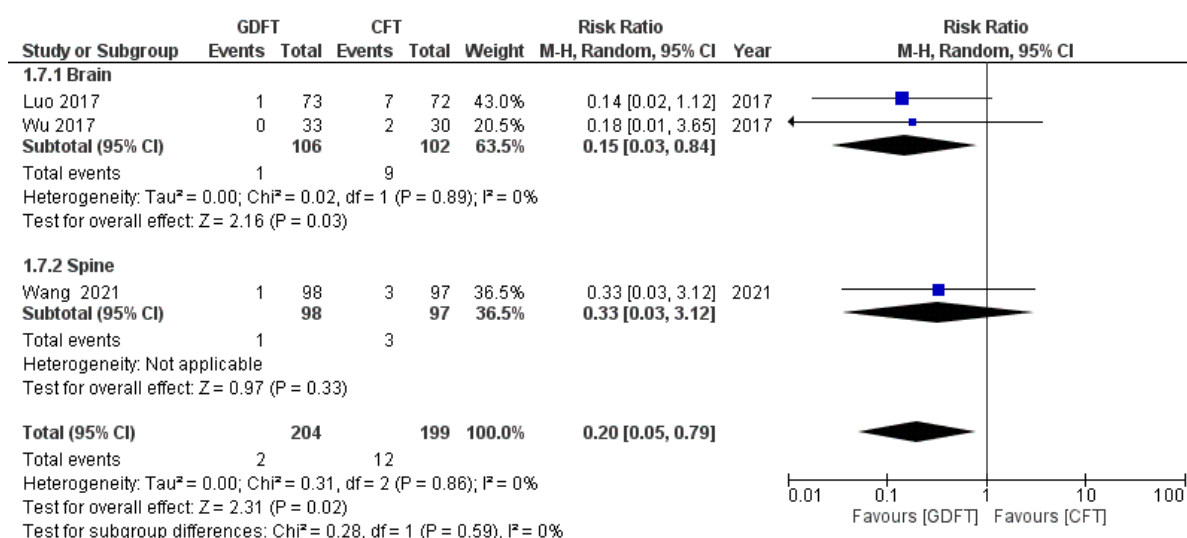


Figura 11: Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação à incidência de complicações cardíacas.

5.4.1.4 Complicações em ferida operatória

- Cirurgias cranianas: não houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de três estudos^{84,89,92}. O RR foi de 0,32 e o IC 95% variou de 0,05 a 1,99.
- Cirurgias em coluna: não houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de dois estudos^{83,90}. O RR foi de 1,09 e o IC 95% variou de 0,06 a 20,45.

O RR final para o desfecho foi de 0,67, variando o IC 95% de 0,15 a 2,90 (Figura 12).

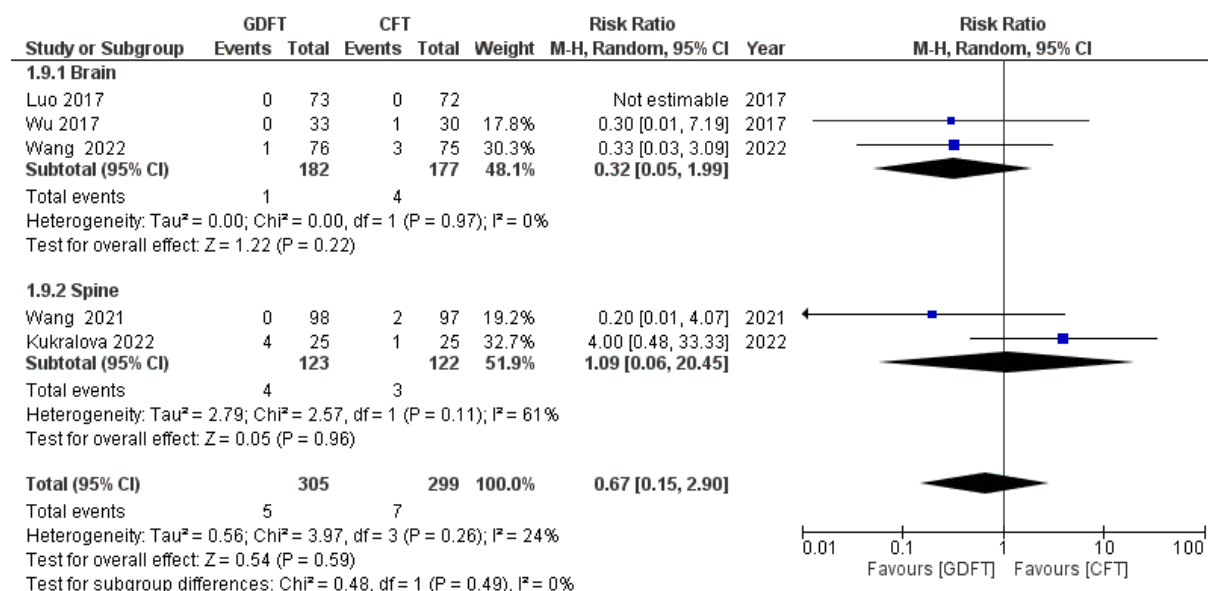


Figura 12: Comparação entre fluidoterapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação à incidência de complicações de ferida operatória.

5.4.1.5 Necessidade de reabordagem cirúrgica

- Apenas um estudo⁸⁵ apresentou dados relativos à necessidade de reabordagem cirúrgica, não sendo possível realizar metanálise.

5.4.1.6 Tempo de internação hospitalar

- Cirurgias cranianas: Apenas os estudos do subgrupo de cirurgias cranianas apresentaram heterogeneidade inferior a 75%, sendo então possível realizar a metanálise. Houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de sete estudos^{79,81,82,84,85,89,92}. A DM foi de -1,56 e o IC 95% variou de -2,45 a -0,68.

O subgrupo de estudos em paciente que passaram por cirurgia em coluna e a consolidação geral dos dados de ambos subgrupos não permitiram a realização de metanálise dada a alta heterogeneidade (Figura 13).

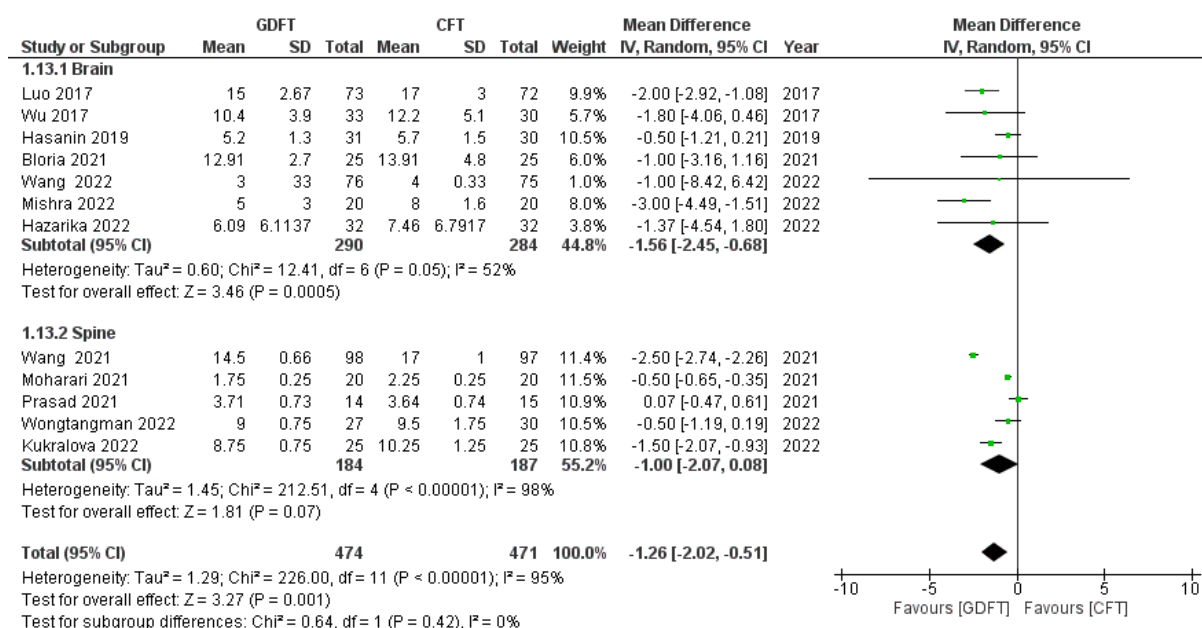


Figura 13: Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação ao tempo de internação hospitalar.

5.4.1.7 Tempo de internação em UTI

- Cirurgias cranianas: não houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de seis estudos^{79,81,82,84,85,92}. O RR foi de -2,99 e o IC 95% variou de -6,28 a 0,31.
- Cirurgias em coluna: um único estudo⁸⁸ apresentou dados para essa complicação, não sendo possível realizar metanálise para esse subgrupo.

O RR final para o desfecho foi de -3,88, variando o IC 95% de -6,43 a -1,33 (Figura 14).

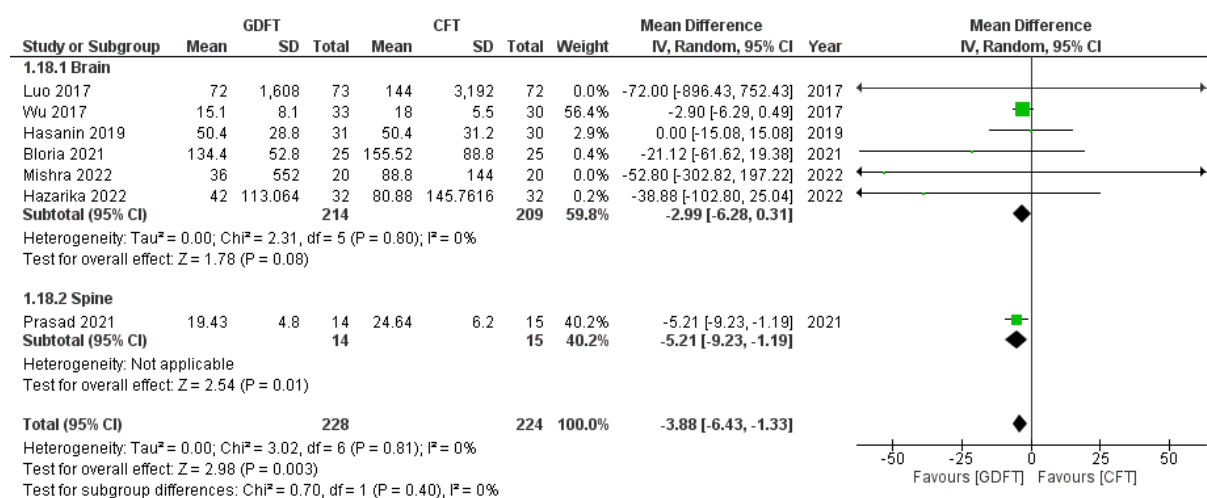


Figura 14: Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação ao tempo de internação em UTI.

5.4.1.8 Perda sanguínea intraoperatória

- Cirurgias cranianas: não houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de seis estudos^{79,81,82,84,85,92}. A DM foi de -17,67 e o IC 95% variou de -51,09 a 15,74.

O subgrupo de estudos em paciente que passaram por cirurgia em coluna e a consolidação geral dos dados de ambos subgrupos apresentaram heterogeneidade acima de 75%, impossibilitando a realização de metanálise (Figura 15).

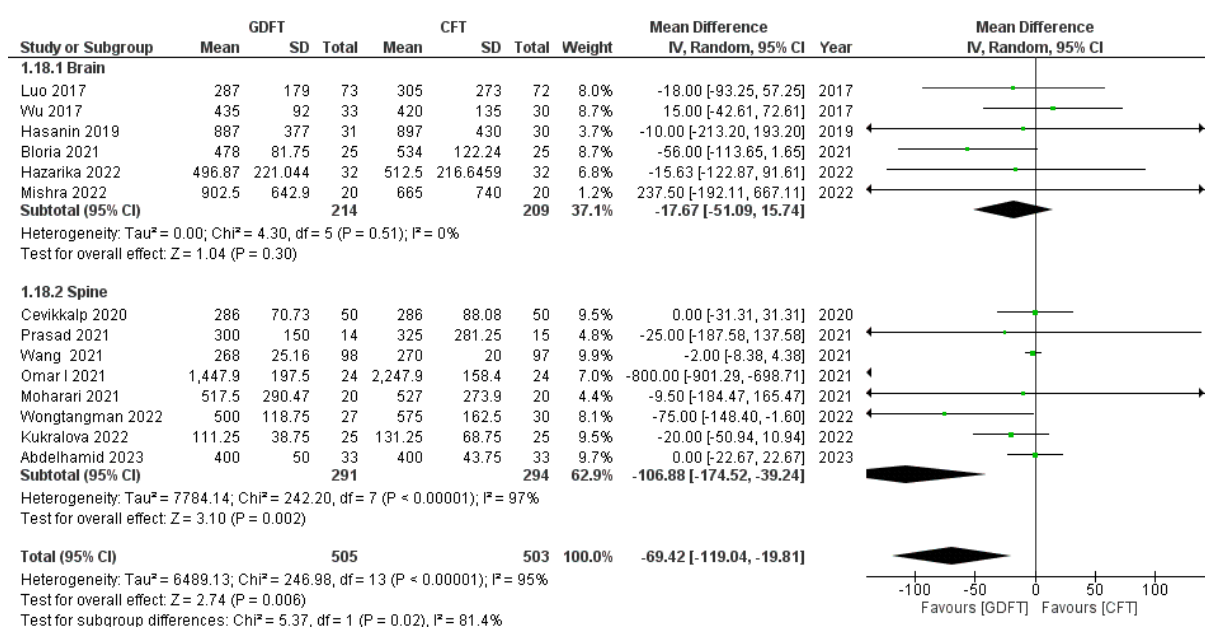


Figura 15: Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação a perda sanguínea intraoperatória.

5.4.1.9 Quantidade de fluidos utilizados no intraoperatório

O A realização de metanálise para esse desfecho não foi possível dada a alta heterogeneidade apresentada entre os trabalhos, mesmo quando realizada análise de subgrupos.

5.4.1.10 Mortalidade

Apenas dois estudos^{79,84}, em pacientes que realizaram cirurgias cranianas, possibilitaram avaliar o desfecho mortalidade. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional. RR final para o desfecho foi de 0,45, variando o IC 95% de 0,16 a 1,24 (Figura 16).

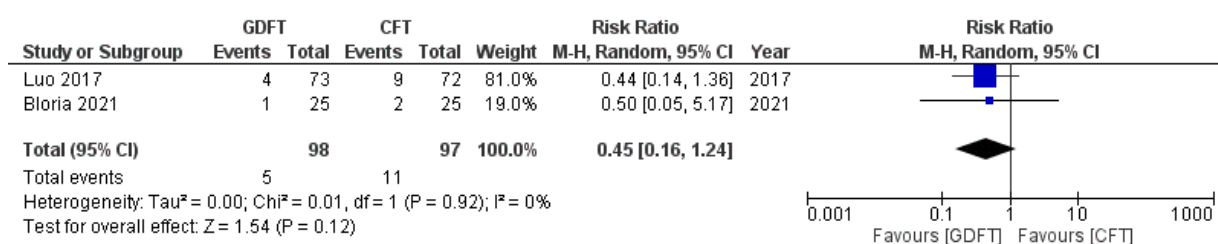


Figura 16: Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação a mortalidade.

5.4.2 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada optando-se por excluir estudos que apresentavam características do tipo de cirurgia realizada e achados de

desfechos (*outliers*) que destoavam dos demais estudos. Omar et al.⁸⁷ avaliaram os efeitos da intervenção em pacientes que passaram por procedimento cirúrgico para correção de escoliose; cirurgia que normalmente cursa com perdas sanguíneas muito superiores às observadas nas demais cirurgias realizadas na coluna vertebral. Outro estudo⁹⁰ também foi excluído na análise de sensibilidade por apresentar dados relativos ao tempo de internação hospitalar que divergiam do padrão normalmente observado em pacientes que realizam procedimentos cirúrgicos eletivos na coluna vertebral.

Após a exclusão desses estudos, verificou-se uma heterogeneidade inferior a 75%, sendo então possível realizar a metanálise para os desfechos de perda sanguínea intraoperatória e o tempo de internação hospitalar.

5.4.2.1 *Tempo de internação hospitalar*

- Cirurgias cranianas: houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de sete estudos^{79,81,82,84,85,89,92}. A DM foi de -1,56 e o IC 95% variou de -2,45 a -0,68.
- Cirurgias em coluna: houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de quatro estudos^{83,86,88,91}. A DM foi de -0,60 e o IC 95% variou de -1,12 a -0,07.

O RR final para o desfecho foi de -0,97, variando o IC 95% de -1,44 a -0,49 (Figura 17).

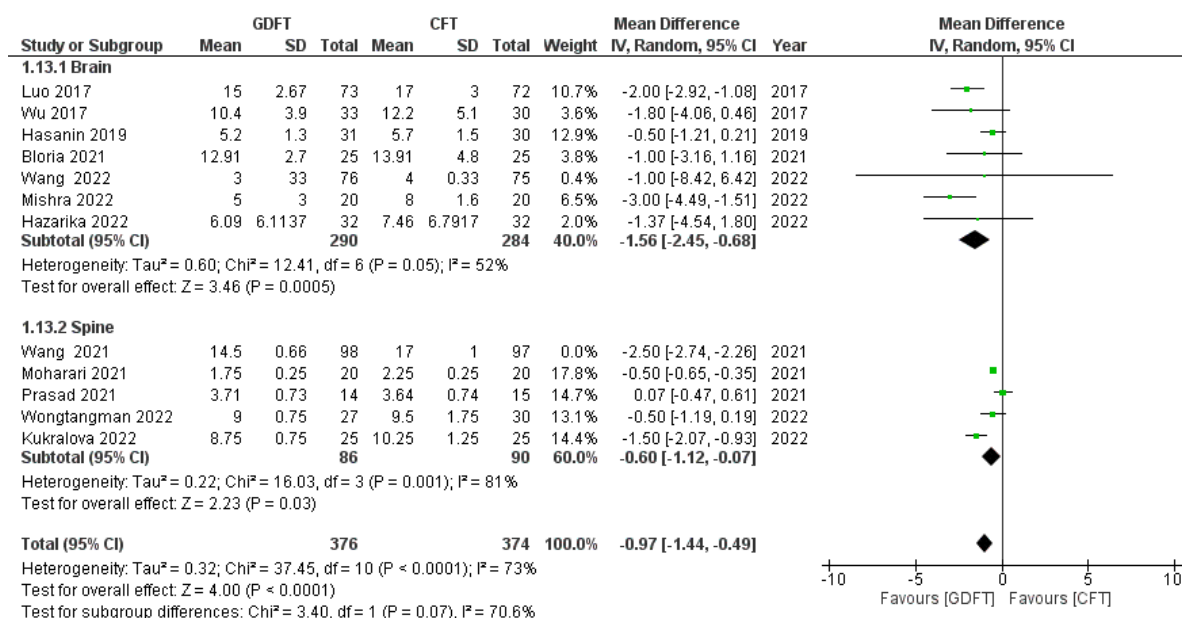


Figura 17: Comparação entre fluidoretapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação ao tempo de internação hospitalar após análise de sensibilidade.

5.4.2.2 Perdas sanguíneas no intraoperatório

- Cirurgias cranianas: não houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-se a fluidoterapia convencional, na análise de seis estudos^{79,81,82,84,85,92}. A DM foi de -17,67 e o IC 95% variou de -51,09 a 15,74.
- Cirurgias em coluna: não houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes nos quais o manejo de fluidos foi realizado com FGM comparativamente àqueles nos quais adotou-

se a fluidoterapia convencional, na análise de sete estudos^{78,80,83,86,88,90,91}. A DM foi de -2,95 e o IC 95% variou de -8,84 a 2,93.

A DM final para o desfecho foi de -3,40, variando o IC 95% de -9,19 a 2,40 (Figura 18).

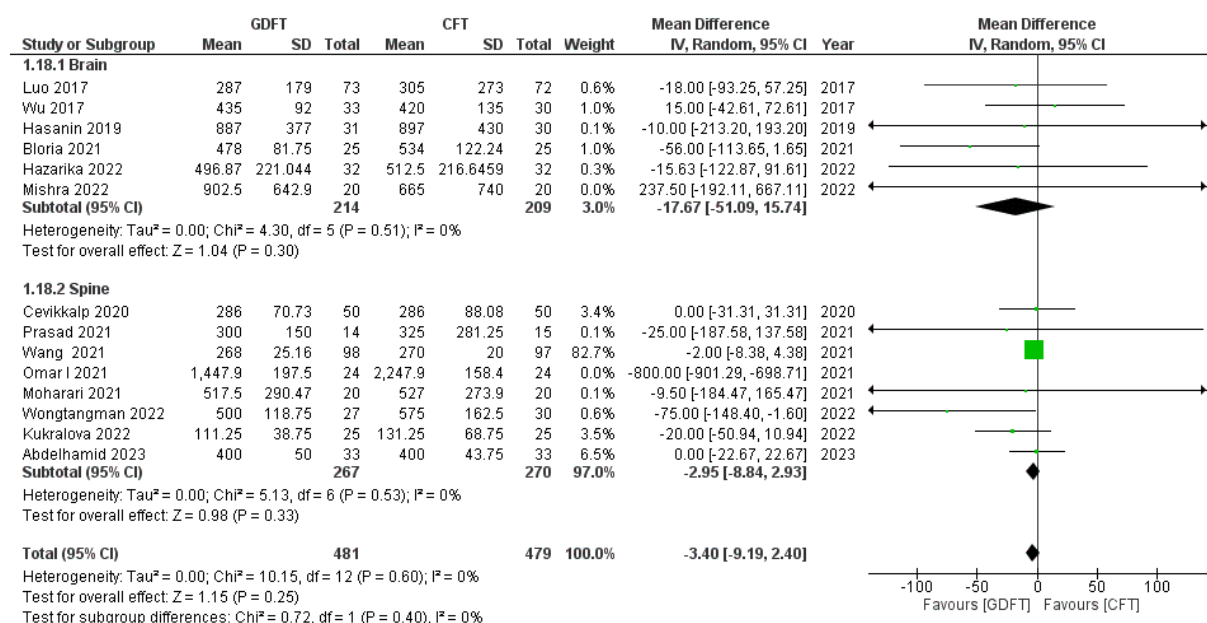


Figura 18: Comparação entre fluidoterapia guiada por metas e fluidoterapia convencional em relação a perda sanguínea intraoperatória após análise de sensibilidade.

5.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA E FORÇA DA RECOMENDAÇÃO

No curso da presente revisão sistemática, implementou-se a metodologia do sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*) como ferramenta para a avaliação da solidez do conjunto de evidências referentes a desfechos predeterminados. A compilação desses resultados foi

sistematizada em um 'Resumo dos Achados', por meio da utilização do *software* GRADEpro GDT (Figura 19).

Avaliação da qualidade da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Força da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com fluidoterapia convencional	Com Fluidoterapia guiada por metas		Risco com fluidoterapia convencional	Diferença de risco com Fluidoterapia guiada por metas
Pulmonary Complications											
741 (8 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	37/369 (10.0%)	17/372 (4.6%)	RR 0.49 (0.29 para 0.82)	100 por 1.000	51 menos por 1.000 (de 71 menos para 18 menos)
Pulmonary Complications - Brain											
449 (5 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	33/222 (14.9%)	15/227 (6.6%)	RR 0.47 (0.28 para 0.82)	149 por 1.000	79 menos por 1.000 (de 107 menos para 27 menos)
Cardiac Complications											
403 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ Alta	12/199 (6.0%)	2/204 (1.0%)	RR 0.20 (0.05 para 0.79)	60 por 1.000	48 menos por 1.000 (de 57 menos para 13 menos)
Cardiac Complications - Brain											
208 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	associação muito forte	⊕⊕⊕⊕ Alta	9/102 (8.8%)	1/106 (0.9%)	RR 0.15 (0.03 para 0.84)	88 por 1.000	75 menos por 1.000 (de 86 menos para 14 menos)
Hospital Length of Stay											
750 (11 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	374	376	-	A média hospital Length of Stay foi 0	MD 0.97 menor (1.44 menor para 0.49 menor)
Hospital Length of Stay - Brain											
574 (7 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	284	290	-	A média hospital Length of Stay - Brain foi 0	MD 1.56 menor (2.45 menor para 0.68 menor)
ICU LoS - hours											
452 (7 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	224	228	-	A média ICU LoS - hours foi 0	MD 3.88 menor (6.43 menor para 1.33 menor)
CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio											

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Figura 19: Resultados da análise usando o sistema GRADE

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática fornece evidências atualizadas, embora limitadas, baseadas em quinze ensaios clínicos randomizados⁷⁸⁻⁹², sobre a eficácia do manejo de fluidos guiados por metas durante anestesia para cirurgias em pacientes neurocirúrgicos. O presente trabalho é a primeira revisão sistemática abordando este tema.

A seleção dos estudos identificou quinze ensaios clínicos randomizados, abrangendo um total de 1159 pacientes, que foram incluídos na análise. A avaliação da qualidade metodológica destes ensaios clínicos indicou um nível moderado. Observou-se que a geração de alocação foi adequadamente realizada em seis dos estudos^{79,81,86,88,90,91}. Nos estudos restantes, a ocultação da alocação não foi confirmada, uma vez que não houve descrição do uso de envelopes opacos ou de procedimentos de randomização remota na metodologia. O mascaramento do anestesiológista, responsável pelo cuidado intraoperatório e pelo manejo dos fluidos, não foi viável devido à natureza específica da intervenção. Essa limitação implica um potencial viés de performance, como evidenciado em todos os estudos na avaliação do domínio de performance, conforme instrumento RoB 2. Em relação aos outros domínios avaliados pelo RoB 2, apenas um estudo⁸² foi categorizado como tendo um risco incerto no que concerne à seleção de resultados relatados. Essa classificação deve-se à impossibilidade de confirmar as informações, apesar das repetidas tentativas de comunicação via e-mail com os autores do estudo.

Os principais resultados da presente revisão podem ser resumidos da seguinte forma: a fluidoterapia guiada por metas durante anestesia em pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos resultou em redução significativa da

incidência de complicações pulmonares e complicações cardíacas quando comparado com a fluidoretapia convencional. O tempo de internação em UTI também foi significativamente menor nos pacientes nos quais o manejo foi guiado por metas.

As incidências de falência renal, complicações de ferida operatória e a necessidade de reabordagem cirúrgica assim como a quantidade de fluidos utilizados no intraoperatório, a perda sanguínea e a taxa de mortalidade não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre as abordagens de manejo de fluidos.

É importante destacar que a análise de sensibilidade conduzida alterou os resultados relacionados ao tempo total de internação hospitalar. Essa análise foi realizada após a exclusão de estudos com dados discrepantes em relação ao tempo de internação objetivando deixar os grupos controle e teste com características mais homogêneas possíveis. Consequentemente, verificou-se que o tempo de internação foi significativamente menor no grupo submetido à FGM.

Outro achado desta revisão foi que o volume total de fluidos infundidos apresentou grande heterogeneidade nos estudos incluídos, não sendo possível a realização de metanálise. Isso pode ser justificado pela grande diferença entre os protocolos de infusão de fluidos utilizados nos estudos, conforme evidenciado na tabela 1.

Por fim, verificou-se após a análise de subgrupo que, nos pacientes submetidos a cirurgias cranianas, o uso da fluidoterapia guiada por metas leva a uma redução significativa na incidência de complicações pulmonares e cardíacas. Outro achado notável é a menor duração da estadia hospitalar no grupo FGM em comparação com o grupo da fluidoterapia convencional.

Complicações no período pós-operatório, subsequentes a intervenções cirúrgicas de alta complexidade, são frequentes e podem acarretar consideráveis repercussões tanto no âmbito financeiro quanto social⁵. Nas intervenções neurocirúrgicas, estima-se que a incidência de complicações sistêmicas seja aproximadamente 14%⁹⁶.

A hipoperfusão e a hipovolemia, bem como a prevenção de sobrecarga hídrica no período perioperatório, são aspectos cruciais⁹⁻¹⁴. Tais condições são reconhecidas pela sua associação com desfechos pós-operatórios adversos, conforme demonstrado em estudos recentes^{15,80,81}. Para atenuar os riscos associados a essas condições, torna-se imprescindível uma análise detalhada tanto do fluxo sanguíneo quanto da reatividade do paciente à administração de fluidos. Neste contexto, a fluidoterapia guiada por metas emerge como uma estratégia fundamental, enfatizando a importância de um manejo hemodinâmico que seja personalizado de acordo com as necessidades específicas de cada paciente.

Os achados desta revisão corroboram o que outras revisões sistemáticas acompanhadas de metanálises encontraram ao comparar a fluidoterapia guiada com a fluidoterapia convencional em diferentes contextos clínicos. Os achados de Xu et al.⁹⁷ e Sun et al.⁹⁸ sobre taxas de complicações são consistentes com os nossos e demonstram benefícios da FGM em comparação com regimes alternativos de manejo de fluidos. De maneira similar, os resultados de Rollins et al.⁹⁹ estão em concordância com os desta revisão atual, mostrando uma redução significativa no tempo de internação hospitalar no grupo submetido à FGM.

6.1 COMENTÁRIOS FINAIS

Essa revisão sistemática não é livre de limitações:

- alguns desfechos não foram relatados em todos os estudos,
- não há consenso na literatura médica quanto à definição de fluidoterapia convencional. Para os propósitos desta revisão, ela é definida como a estratégia de manejo de fluidos que não é orientada por metas específicas e não utiliza parâmetros dinâmicos individualizados. Tal abordagem está sujeita a elevado risco de viés e heterogeneidade devido à grande variação entre protocolos de CFT adotados pelos estudos, conforme delineado na Tabela 1. Observou-se também variação entre os estudos nos protocolos de FGM e no tipo de monitoramento hemodinâmico empregado, o que resultou em diferenças na duração e quantidade de fluido recebido pelos participantes, assim como no momento da infusão de fluidos.
- outro ponto importante a ser ressaltado é a grande heterogeneidade clínica entre os trabalhos. Apesar disso, não houve heterogeneidade estatística para os principais desfechos, os quais foram foco desta revisão.
- as metodologias para análise estatística adotadas nesta revisão podem gerar limitações. Por exemplo, para as variáveis contínuas que foram apresentadas como mediana e amplitude ou intervalo interquartil, ou ambos, convertê-las para médias e desvios padrão foi necessário fazer uso de algoritmos específicos.

CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Fluidoterapia guiada por metas em pacientes neurocirúrgicos apresentou menor incidência de complicações pulmonares e cardíacas, bem como menor tempo de internação hospitalar e em UTI.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

8. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Esta revisão sistemática sumarizou os estudos clínicos disponíveis e sugeriu que a utilização da fluidoterapia guiada por metas em anestesia de pacientes neurocirúrgicos é uma alternativa para o manejo de fluidos intraoperatórios a ser considerada sempre que possível.

IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

9. IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

Esta revisão sistemática ressalta a necessidade de conduzir mais ensaios clínicos controlados e randomizados. A agregação desses estudos em uma futura revisão sistemática com metanálise permitirá uma análise mais aprofundada dos desfechos que, neste estudo, não apresentaram significância estatística.

É importante também enfatizar a necessidade de investigar, por meio de ensaios clínicos randomizados (ECR), pacientes no pós-operatório de malformações arteriovenosas e de clipagem de aneurisma seja nas cirurgias eletivas ou nas urgências por hemorragia subaracnoide (HSA). Tais condições estão intrinsecamente ligadas ao manejo de fluidos no período perioperatório, destacando a importância de estudos focados nessas patologias específicas.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Săceleanu, M. V., Mohan, A. G., Costin, H. P., Covache-Busuioc, R. A., & Ciurea, A. V. (2021). Roadmap to Neurosurgery - from Student to Resident. *Chirurgia* (Bucharest, Romania : 1990), 116(eCollection), 1–9. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.116.eC.2607>
2. Dewan, M. C., Rattani, A., Fieggen, G., Arraez, M. A., Servadei, F., Boop, F. A., Johnson, W. D., Warf, B. C., & Park, K. B. (2019). Global neurosurgery: the current capacity and deficit in the provision of essential neurosurgical care. Executive Summary of the Global Neurosurgery Initiative at the Program in Global Surgery and Social Change. *Journal of Neurosurgery*, 130(4), 1055–1064. <https://doi.org/10.3171/2017.11.JNS171500>
3. Dewan, M. C., Rattani, A., Baticulon, R. E., Faruque, S., Johnson, W. D., Dempsey, R. J., Haglund, M. M., Alkire, B. C., Park, K. B., Warf, B. C., & Shrime, M. G. (2018). Operative and consultative proportions of neurosurgical disease worldwide: estimation from the surgeon perspective. *Journal of neurosurgery*, 130(4), 1098–1106. <https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17347>
4. Ravindra, V. M., Senglaub, S. S., Rattani, A., Dewan, M. C., Härtl, R., Bisson, E., Park, K. B., & Shrime, M. G. (2018). Degenerative Lumbar Spine Disease: Estimating Global Incidence and Worldwide Volume. *Global spine journal*, 8(8), 784–794. <https://doi.org/10.1177/2192568218770769>
5. Healy, M. A., Mullard, A. J., Campbell, D. A., Jr, & Dimick, J. B. (2016). Hospital and Payer Costs Associated With Surgical Complications. *JAMA surgery*, 151(9), 823–830. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.0773>
6. Rolston, J. D., Han, S. J., Lau, C. Y., Berger, M. S., & Parsa, A. T. (2014). Frequency and predictors of complications in neurological surgery: national trends from 2006 to 2011. *Journal of neurosurgery*, 120(3), 736–745. <https://doi.org/10.3171/2013.10.JNS122419>
7. Rock, A. K., Opalak, C. F., Workman, K. G., & Broaddus, W. C. (2018). Safety Outcomes Following Spine and Cranial Neurosurgery: Evidence From the National Surgical Quality Improvement Program. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 30(4), 328–336. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000474>
8. Messina, A., Robba, C., Calabrò, L. et al. Association between perioperative fluid administration and postoperative outcomes: a 20-year systematic review and a meta-analysis of randomized goal-directed trials in major visceral/noncardiac surgery. *Crit Care* 25, 43 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03464-1>
9. Holte, K., & Kehlet, H. (2006). Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 202(6), 971–989. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.01.003>

10. Cecconi, M., Corredor, C., Arulkumaran, N., Abuella, G., Ball, J., Grounds, R. M., Hamilton, M., & Rhodes, A. (2013). Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Critical care* (London, England), 17(2), 209. <https://doi.org/10.1186/cc11823>
11. Hamilton, M. A., Cecconi, M., & Rhodes, A. (2011). A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesthesia and analgesia*, 112(6), 1392–1402. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181eeaae5>
12. Lobo, S.M., de Oliveira, N.E. Clinical review: What are the best hemodynamic targets for noncardiac surgical patients?. *Crit Care* 17, 210 (2013). <https://doi.org/10.1186/cc11861>
13. Marik P. E. (2014). Perioperative hemodynamic optimization: a revised approach. *Journal of clinical anesthesia*, 26(6), 500–505. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2014.06.008>
14. Voldby, A. W., & Brandstrup, B. (2016). Fluid therapy in the perioperative setting-a clinical review. *Journal of intensive care*, 4, 27. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0154-3>
15. Thacker, J. K., Mountford, W. K., Ernst, F. R., Krukas, M. R., & Mythen, M. M. (2016). Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Annals of surgery*, 263(3), 502–510. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001402>
16. Thiele, E.L., & Nemergut, E.C. (2020). *Miller's Anesthesia*, 9th ed. Anesthesia & Analgesia.
17. Cosnett J. E. (1989). The origins of intravenous fluid therapy. *Lancet* (London, England), 1(8641), 768–771. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92583-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92583-x)
18. Miller TE, Myles PS. Perioperative fluid therapy for major surgery. *Anesthesiology*. 2019;130:825–32.
19. Wrzosek A, Jakowicka-Wordliczek J, Zajackowska R, Serednicki WT, Jankowski M, Bala MM, et al. Perioperative restrictive versus goal-directed fluid therapy for adults undergoing major non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12:CD012767.
20. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896; 19: 312 –26

21. Krogh, A., Landis, E. M., & Turner, A. H. (1932). The movement of fluid through the human capillary wall in relation to venous pressure and to the colloid osmotic pressure of the blood. *The Journal of clinical investigation*, 11(1), 63–95. <https://doi.org/10.1172/JCI100408>
22. Woodcock, T. E., & Woodcock, T. M. (2012). Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British journal of anaesthesia*, 108(3), 384–394. <https://doi.org/10.1093/bja/aer515>
23. O'Shaughnessy WB. Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly oxygenised salts into the venous system. *Lancet*. 1831;17:366–371.
24. Latta T. Malignant cholera: Documents communicated by the Central Board of Health, London, relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluids into the veins. *Lancet*. 1832;18:274–280.
25. Egerton Jennings C. The intravenous injection of fluid for severe haemorrhage. *Lancet*. 1882;120:436–437.
26. Thomas WT. Injection of saline solution in shock. *Lancet*. 1898;152:1390–1391.
27. Srinivasa, S., & Hill, A. G. (2012). Perioperative fluid administration: historical highlights and implications for practice. *Annals of surgery*, 256(6), 1113–1118. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31825a2f22>
28. Churton. A case of scirrhus of the pylorus, with excessive vomiting; repeated intravenous injections of saline solution; remarks. *Lancet*. 1888;132:620–621
29. Pringle H, Maunsell RCB, Seton P. Clinical effects of ether anaesthesia on renal activity. *Br Med J*. 1905;2:542–543
30. Matas R. The continued intravenous “drip”: with remarks on the value of continued gastric drainage and irrigation by nasal intubation with a gastroduodenal tube (Jutte) in surgical practice. *Ann Surg*. 1924;79:643–661
31. Coller FA, Dick VS, Maddock WG. Maintenance of normal water exchange with intravenous fluids. *JAMA*. 1936;107:1522–1527
32. Coller FA, Bartlett RM, Bingham DLC, et al. The replacement of sodium chloride in surgical patients. *Ann Surg*. 1938;108:760–782
33. Moore FD. Bodily changes in surgical convalescence. I. The normal sequence observations and interpretations. *Ann Surg*. 1953;137:289–315
34. Moore FD. Common patterns of water and electrolyte change in injury, surgery and disease. *N Engl J Med*. 1958;258:377–384.

35. Moore FD. The effects of hemorrhage on body composition. *N Engl J Med.* 1965;273:567–577
36. Moore FD. Support of the circulation. *N Engl J Med.* 1969;280:1246–1247
37. Moore FD, Haley HB, Bering EA, Jr, et al. Further observations on total body water. II. Changes of body composition in disease. *Surg Gynecol Obstets.* 1952;95:155–180
38. Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg.* 1961;154:803–810
39. Artz CP, Howard JM, Frawley JP. Clinical observations on the use of dextran and modified fluid gelatin in combat casualties. *Surgery.* 1955;37:612–621
40. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957;19:823.
41. Furman, E.B. (1975). Intraoperative Fluid Therapy. *International Anesthesiology Clinics*, 13, 133–148.
42. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens. *Ann Surg.* 2003;238(5):641–648.
43. Holte K, Kristensen BB, Valentiner L, Foss NB, Husted H, Kehlet H. Liberal versus restrictive fluid management in knee arthroplasty: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg.* 2007;105(2):465– 474
44. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology.* 2005;103(1):25–32.
45. Hübner M, Schäfer M, Demartines N, Müller S, Maurer K, Baulig W, et al. Impact of restrictive intravenous fluid replacement and combined epidural analgesia on perioperative volume balance and renal function within a Fast Track program. *J Surg Res.* 2012;173(1):68– 74
46. Giglio, M. T., Marucci, M., Testini, M., & Brienza, N. (2009). Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *British journal of anaesthesia*, 103(5), 637–646. <https://doi.org/10.1093/bja/aep279>
47. Giglio, M., Dalfino, L., Puntillo, F., & Brienza, N. (2019). Hemodynamic goal-directed therapy and postoperative kidney injury: an updated meta-analysis with trial sequential analysis. *Critical care (London, England)*, 23(1), 232. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2516-4>

48. Kehlet, H., & Bundgaard-Nielsen, M. (2009). Goal-directed perioperative fluid management: why, when, and how?. *Anesthesiology*, 110(3), 453–455. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181984217>
49. Shoemaker, W. C., Montgomery, E. S., Kaplan, E., & Elwyn, D. H. (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. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 106(5), 630–636. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1973.01350170004003>
50. Jans Ø, Tollund C, Bundgaard-Nielsen M, Selmer C, Warberg J, Secher NH, et al. Goal-directed fluid therapy: Stroke volume optimisation and cardiac dimensions in supine healthy humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:536-40.
51. Funk DJ, Moretti EW, Gan TJ. Minimally invasive cardiac output monitoring in the perioperative setting. *Anesth Analg* 2009;108:887-97.
52. Phan TD, Ismail H, Heriot AG, Ho KM. Improving perioperative outcomes: Fluid optimization with the esophageal Doppler monitor, a metaanalysis and review. *J Am Coll Surg* 2008;207:935-41.
53. Abbas SM, Hill AG. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2008;63:44-51.
54. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134(1):172–178.
55. De Backer, D., Hajjar, L. A., & Pinsky, M. R. (2018). Is there still a place for the Swan–Ganz catheter? We are not sure. *Intensive care medicine*, 44(6), 960–962. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5140-x>
56. Donati A, Loggi S, Preiser J-C, Orsetti G, Münch C, Gabbanelli V, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest*. 2007;132(6):1817–1824.
57. Grocott MPW, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004082.
58. Benes J, Giglio M, Brienza N, Michard F. The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18: 584

59. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg* 2012; 114: 640-51.
60. Michard F, Mountford WK, Krukas MR, Ernst FR, Fogel SL. Potential return on investment for implementation of perioperative goal-directed fluid therapy in major surgery: a nationwide database study. *Perioper Med (Lond)* 2015; 4: 11.
61. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
62. Clarke M, Clarke T. A study of the references used in Cochrane protocols and reviews. Three bibles, three dictionaries, and nearly 25,000 other things. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000;16(3):907-9.
63. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [Internet]. London: The Cochrane Collaboration; 2011 [updated March 2011]. [cited 2015 Jun 12]. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>.
64. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
65. Lambrechts, M. J., Canseco, J. A., Toci, G. R., Karamian, B. A., Kepler, C. K., Smith, M. L., Schroeder, G. D., Hilibrand, A. S., Heller, J. E., Grasso, G., Gottfried, O., Kebaish, K. M., Harrop, J. S., Shaffrey, C., & Vaccaro, A. R. (2023). Spine Surgical Subspecialty and Its Effect on Patient Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Spine*, 48(9), 625–635. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004554>
66. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
67. Sharma D, Ulaganathan SP, Sharma V, Piplani S, Niraj RRK. Deep Meta Tool: GUI tool to obtain Mean and Standard Deviation (SD) from Median and Interquartile range (IQR). *Research Square*; 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-828102/v1.
68. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [Internet]. London: The Cochrane Collaboration; 2011. Chap 9 [updated March 2011]. [cited 2015 Jun 12]. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>.

69. Anetsberger, A., Gempt, J., Blobner, M., Ringel, F., Bogdanski, R., Heim, M., Schneider, G., Meyer, B., Schmid, S., Ryang, Y. M., Wostrack, M., Schneider, J., Martin, J., Ehrhardt, M., & Jungwirth, B. (2020). Impact of Goal-Directed Therapy on Delayed Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Randomized Controlled Trial. *Stroke*, 51(8), 2287–2296. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029279>
70. Che, L., Zhang, X. H., Li, X., Zhang, Y. L., Xu, L., & Huang, Y. G. (2020). Outcome impact of individualized fluid management during spine surgery: a before-after prospective comparison study. *BMC anesthesiology*, 20(1), 181. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01092-w>
71. Rath G, Mishra N, Chaturvedi A, Bithal P. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 2018, 30(4), 421 - 422 | added to CENTRAL: 30 November 2018 | 2018 Issue 11 <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000531>
72. Hazarika A.; Junghare P.; Bhatia N.; Kaloria N.(2022)Is Goal Directed Fluid Therapy Superior To Conventional Fluid Therapy In Isolated Traumatic Brain Injury Patients Undergoing Surgical Intervention - A Prospective Randomized Controlled Trial. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* (2022) 34:4 (483).[10.1097/ANA.0000000000000863](https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000863)
73. Bloom M.; Cuff G.; Plichta A. Goal-directed fluid therapy in neurosurgical cases. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* (2015) 27:4 (424-425)[10.1097/ANA.0000000000000217](https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000217)
74. Debricka K.; Casadio M.C.; Viola C.; Cuoci A.; Gentili G.; Zanello M. Restrictive versus goal-directed perioperative fluid therapy in neurosurgery. *Intensive Care Medicine Experimental* (2019) 7 Supplement 3. [10.1186/s40635-019-0265-y](https://doi.org/10.1186/s40635-019-0265-y)
75. Zhang J.; Shi Q.Y.; Luo A.L. Influence of goal-directed fluid therapy during anaesthesia on the prognosis of patients undergoing craniotomy for resection of glioma. *British Journal of Anaesthesia* (2012) 108:3 (555p). [10.1093/bja/aer440](https://doi.org/10.1093/bja/aer440)
76. Xia J.; He Z.; Cao X.; Che X.; Chen L.; Zhang J.; Liang W. The brain relaxation and cerebral metabolism in stroke volume variation-directed fluid therapy during supratentorial tumors resection: Crystalloid solution versus colloid solution. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* (2014). Date of Publication: 30 Jan 2014. [10.1097/ANA.0000000000000046](https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000046)
77. Picard, J., Bedague, D., Bouzat, P., Ollinet, C., Albaladejo, P., Bosson, J. L., & Payen, J. F. (2016). Oesophageal Doppler to optimize intraoperative haemodynamics during prone position. A randomized controlled trial. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*, 35(4), 255–260. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2015.12.011>

78. Abdelhamid, B. M., Matta, M., Rady, A., Adel, G., & Gamal, M. (2023). Conventional fluid management versus plethysmographic variability index-based goal directed fluid management in patients undergoing spine surgery in the prone position – a randomised control trial. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 55(3), 186-195. <https://doi.org/10.5114/ait.2023.130792>
79. Bloria, S. D., Panda, N. B., Jangra, K., Bhagat, H., Mandal, B., Kataria, K., Chauhan, R., Luthra, A., Soni, S. L., Kalaria, N., Mahajan, S., Paul, S. K., Gupta, S., Agrawal, S., & Singla, N. (2022). Goal-directed Fluid Therapy Versus Conventional Fluid Therapy During Craniotomy and Clipping of Cerebral Aneurysm: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 34(4), 407–414. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000769>
80. Çevikkalp, E., Topçu, İ., Açikel, A., Sarılar, S., Keleş, G. T., & Özyurt, B. C. (2020). Efficacy of Pleth Variability Index (PVI) to Evaluate Intraoperative Fluid Management During Orthopedic Spinal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Anesthesia/Anestezi Dergisi (JARSS)*, 28(1). 10.5222/jarss.2020.57441
81. Hasanin, A., Zanata, T., Osman, S., Abdelwahab, Y., Samer, R., Mahmoud, M., & Omran, A. (2019). Pulse pressure variation-guided fluid therapy during supratentorial brain tumour excision: a randomized controlled trial. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(15), 2474. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.682>
82. Hazarika A.; Jonna D.; Bn N.; Kalaria N.; Junghare P. A comparison of the total intraoperative fluid administered by goal directed fluid therapy and conventional fluid therapy in isolated traumatic brain injury patients undergoing early decompressive craniectomy-a prospective randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine Experimental* (2022) 10 Supplement 29. DOI:10.1186/s40635-022-00468-1
83. Kukralova, L., Dostalova, V., Cihlo, M., Kraus, J., & Dostal, P. (2022). The Impact of Individualized Hemodynamic Management on Intraoperative Fluid Balance and Hemodynamic Interventions during Spine Surgery in the Prone Position: A Prospective Randomized Trial. *Medicina*, 58(11), 1683. <https://doi.org/10.3390/medicina58111683>
84. Luo, J., Xue, J., Liu, J., Liu, B., Liu, L., & Chen, G. (2017). Goal-directed fluid restriction during brain surgery: a prospective randomized controlled trial. *Annals of intensive care*, 7(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0239-8>
85. Mishra, N., Rath, G. P., Bithal, P. K., Chaturvedi, A., Chandra, P. S., & Borkar, S. A. (2022). Effect of Goal-Directed Intraoperative Fluid Therapy on Duration of Hospital Stay and Postoperative Complications in Patients Undergoing Excision of Large Supratentorial Tumors. *Neurology India*, 70(1), 108–114. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.336329>

86. Moharari, R. S., Shahinpour, S., Etezadi, F., Najafi, A., Khajavi, M. R., & Pourfakhr, P. (2022). Comparison of Goal-Directed Fluid Therapy using LiDCOrapid System with Regular Fluid Therapy in Patients Undergoing Spine Surgery as a Randomised Clinical Trial. *Romanian journal of anaesthesia and intensive care*, 28(1), 1–9. <https://doi.org/10.2478/rjaic-2021-0001>
87. Omar, I. H., Okasha, A. S., Ahmed, A. M., & Saleh, R. S. (2021). Goal Directed Fluid Therapy based on Stroke Volume Variation and Oxygen Delivery Index using Electrical Cardiometry in patients undergoing Scoliosis Surgery. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 37(1), 241-247.
88. Prasad, C., Radhakrishna, N., Pandia, M. P., Khandelwal, A., Singh, G. P., & Bithal, P. K. (2021). The Effect of Goal-Directed Fluid Therapy versus Standard Fluid Therapy on the Cuff Leak Gradient in Patients Undergoing Complex Spine Surgery in Prone Position. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 12(04), 745-750.
89. Wang, L., Cai, H., Wang, Y., Liu, J., Chen, T., Liu, J., ... & Zou, W. (2022). Enhanced recovery after elective craniotomy: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, 76, 110575.
90. Wang, D. D., Li, Y., Hu, X. W., Zhang, M. C., Xu, X. M., & Tang, J. (2021). Comparison of restrictive fluid therapy with goal-directed fluid therapy for postoperative delirium in patients undergoing spine surgery: a randomized controlled trial. *Perioperative Medicine*, 10, 1-12.
91. Wongtangman, K., Wilatratsami, S., Hemtanon, N., Tiviraj, S., & Raksakietisak, M. (2022). Goal-directed fluid therapy based on pulse-pressure variation compared with standard fluid therapy in patients undergoing complex spine surgery: A randomized controlled trial. *Asian Spine Journal*, 16(3), 352.
92. Wu, J., Ma, Y., Wang, T., Xu, G., Fan, L., & Zhang, Y. (2017). Goal-directed fluid management based on the auto-calibrated arterial pressure-derived stroke volume variation in patients undergoing supratentorial neoplasms surgery. *Int J Clin Exp Med*, 10(2), 3106-14.
93. McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2020; 1- 7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
94. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T (2009) Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*. 37(6):2079–2090. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00a43>
95. Giglio, M., Biancofiore, G., Corriero, A. et al. Perioperative goal-directed therapy and postoperative complications in different kind of surgical procedures: an updated meta-analysis. *J Anesth Analg Crit Care* 1, 26 (2021). <https://doi.org/10.1186/s44158-021-00026-3>

96. Fugate J. E. (2015). Complications of Neurosurgery. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), 21(5 Neurocritical Care), 1425–1444. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000227>
97. Xu C, Peng J, Liu S, Huang Y, Guo X, Xiao H, et al. Goal- directed fluid therapy versus conventional fluid therapy in colorectal surgery: a meta analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Surgery* (London, England) 2018;56:264-73. [PUBMED: 29972762]
98. Sun Y, Chai F, Pan C, Romeiser JL, Gan TJ. Effect of perioperative goal-directed hemodynamic therapy on postoperative recovery following major abdominal surgery - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care (London, England)* 2017;**21**(1):141. [PUBMED: 28602158]
99. Rollins, Katie E. MRCS; Lobo, Dileep N. DM, FRCS, FACS, FRCPE. Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy in Elective Major Abdominal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Surgery* 263(3):p 465-476, March 2016. | DOI: 10.1097/SLA.0000000000001366