

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
SERVIÇO DE MEDICINA INTENSIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**VALIDADE DA VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO (ΔPP) COMO
PREDITOR DE RESPONSABILIDADE A VOLUME EM PACIENTES
VENTILADOS COM VOLUMES CORRENTES REDUZIDOS**

CLARICE DANIELE ALVES DE OLIVEIRA COSTA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PORTO ALEGRE
2010**

CLARICE DANIELE ALVES DE OLIVEIRA COSTA

**VALIDADE DA VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO (Δ PP) COMO PREDITOR
DE RESPONSABILIDADE A VOLUME EM PACIENTES VENTILADOS COM
VOLUMES CORRENTES REDUZIDOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

**Orientador:
Prof^a. Dra. Sílvia Regina Rios Vieira**

**Co-orientador:
Prof^o. Dr. Gilberto Friedman**

**Porto Alegre
2010**

AGRADECIMENTOS

Minha gratidão aos professores, médicos contratados e médicos residentes do Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por me auxiliar na inclusão dos pacientes e me encorajar a prosseguir o estudo.

À minha amada mãe Dorotéia, por seu amor incondicional.

Aos meus amados marido e filho que me apoiaram durante todo o período do estudo e, pacientemente, abdicaram da atenção devida. A vocês, meu eterno amor.

Ao meu amado Jesus Cristo, a quem devo a minha vida.
DEDICO.

RESUMO

• **INTRODUÇÃO:** A ressussitação volêmica é uma terapia frequentemente usada em pacientes criticamente enfermos com falência circulatória aguda. O benefício hemodinâmico esperado é um aumento no volume de ejeção do ventrículo esquerdo e, portanto, no débito cardíaco. Em pacientes com falência circulatória aguda, a taxa média de respondedores à expansão volêmica é de aproximadamente 50%. São usados à beira do leito parâmetros estáticos e dinâmicos. Os parâmetros dinâmicos apresentam melhor correlação com a resposta a desafio hídrico do que os estáticos. Em particular, o ΔPP é o mais acurado em pacientes ventilados com volume corrente (VAC) ≥ 8 ml/kg do peso ideal, mas não com volumes correntes menores. Portanto, este estudo foi desenhado para avaliar a variação da pressão de pulso (ΔPP) como preditor de responsividade a volume em pacientes ventilados com volumes correntes reduzidos (< 8 ml/kg do peso ideal). **MÉTODOS:** Estudo transversal, não-intervencionista, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos 38 pacientes internados no CTI adulto, de ambos os sexos, com idade ≥ 16 anos, sedados e em ventilação mecânica invasiva, monitorizados com linha arterial e catéter de artéria pulmonar, que necessitariam receber volume. Um paciente foi excluído por apresentar parada cardiorrespiratória durante a execução do protocolo. Foram feitas medidas hemodinâmicas (ΔPP , pressão arterial média [PAM], pressão venosa central [PVC], pressão média da artéria pulmonar [PMAP], pressão de oclusão da artéria pulmonar [POAP], débito cardíaco [DC]) e ventilatórias (volume corrente expiratório [VACexp], pressão de platô [Ppl], pressão de pico [Ppico], complacência estática [Cest], *driving pressure* [DP], pressão expiratória final total [PEEPtot]) antes e após o desafio hídrico. **RESULTADOS:** Dos trinta e sete pacientes, 17 apresentaram um aumento do índice cardíaco $\geq 15\%$ após o desafio hídrico (respondedores) e 20 pacientes apresentaram um aumento do índice cardíaco $< 15\%$ (não respondedores). Todos os pacientes, com exceção de um, que apresentaram $\Delta PP \geq 10\%$ foram respondedores. O melhor ponto de corte encontrado foi 10% (área sob a curva ROC 0,74, sensibilidade 53%, especificidade 95%, Likelihood ratio positivo 9,3 e negativo 0,34). Corrigindo o ΔPP pela *driving pressure* (DP), o resultado foi semelhante, com área sob a curva ROC 0,76. Dos 37 pacientes incluídos, 25 estavam em choque séptico. Para o ponto de corte 10%, a

área sob a curva ROC encontrada foi 0,84, com sensibilidade 77,8% e especificidade 93,3%. **CONCLUSÃO:** De acordo com os resultados obtidos nesse estudo, a variação da pressão de pulso teve valor limitado como preditor de resposta a volume em pacientes ventilados com volumes correntes reduzidos. O melhor ponto de corte encontrado foi 10%. Embora um ΔPP baixo não contraindique o desafio hídrico, um $\Delta PP \geq 10\%$ pode auxiliar na identificação de respondedores com choque séptico.

Palavras-chave: Débito cardíaco - variação da pressão de pulso - resposta a volume - volume corrente reduzido.

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS

- Figure 1** - ROC curves of Δpp (cut-off value 10%) and $\Delta pp/DP$ (cut-off value 0,9) in patients ventilated with low tidal volumes. AUC (ROC curve area); PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR +: positive likelihood ratio; LR - : negative likelihood ratio 49
- Figure 2** - Relation between PPV (%) and cardiac index variation (%). $R=0,51$, $p<0,001$ 50
- Figure 3** - ROC curve of Δpp (cut-off value=10%) in septic shock patients ventilated with low tidal volumes. AUC (ROC curve area); PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR +: positive likelihood ratio; LR - : negative likelihood ratio. (cut-off 10%)..... 51
- Figure 4** - ROC curve comparing Δpp (cut-off value 10%), CVP (central venous pressure) and PAOP (pulmonary arterial occlusion pressure). AUC (ROC curve area)..... 52

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS

Table 1. Main Characteristics..... 53

Table 2. Baseline and after fluids hemodynamics and ventilatory measurements . 54

LISTA DE ABREVIATURAS

ADFVE	- Área Diastólica Final do Ventrículo Esquerdo
APACHE II	- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AUC	- Área sob a curva ROC
Cest	- Complacência estática
CTI	- Centro de Tratamento Intensivo
DP	- <i>Driving pressure</i>
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
HCPA	- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IC	- Índice Cardíaco
LPA	- Lesão Pulmonar Aguda
LR	- Likelihood ratio
PAM	- Pressão Arterial Média
PAO₂	- Pressão Alveolar de oxigênio
PEEP	- Pressão Expiratória Final
PEEP_{tot}	- Pressão Expiratória Final total
PMAP	- Pressão Média da Artéria Pulmonar
POAP	- Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar
Ppico	- Pressão de pico
Ppl	- Pressão de platô
PSAP	- Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar
PVC	- Pressão Venosa Central
ROC	- <i>Receiver-operating characteristics</i>
SvO₂	- Saturação Venosa Mista de O ₂
VAC	- Volume Corrente
VD	- Ventrículo Direito
VDFVD	- Volume Diastólico Final do Ventrículo Direito
VE	- Ventrículo Esquerdo
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo
Δdown	- Diminuição expiratória da pressão sistólica arterial
ΔPP	- Variação da pressão de pulso

- Δ PP/DP** - Índice de correção da variação da pressão de pulso pela *driving pressure*
- Δ PVC** - Variação inspiratória da pressão venosa central
- Δ vPeak** - Mudanças respiratórias na velocidade de fluxo sanguíneo aórtico
- SARA** - Síndrome de Angústia Respiratória Aguda

Nota: Várias siglas e definições foram mantidas conforme sua versão em língua inglesa, por serem assim conhecidas universalmente.

LISTA DE ABREVIATURAS DO ARTIGO EM INGLÊS

APACHE II	- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ALI	- Acute pulmonary injury
ARDS	- Acute respiratory distress syndrome
AUC	- ROC curve area
Cst	- Static compliance
CI	- Cardiac index
CVP	- Central venous pressure
DP	- <i>Driving pressure</i>
HR	- Heart rate
IBW	- Ideal body weight
ICU	- Intensive care unit
MAP	- Mean arterial pressure
NLR	- Negative likelihood ratio
NPV	- Negative predictive value
PAOP	- Pulmonary arterial occlusion pressure
PEEP	- Positive end-expiratory pressure
PEEPtot	- Total positive end-expiratory pressure
PLR	- Positive likelihood ratio
Ppeak	- Peak pressure
Pplat	- Plato pressure
PPV	- Positive predictive value
RASS	- Richmond agitation- sedation scale
ROC	- Receiving-operating characteristics
RR	- Respiratory rate
RV	- Right ventricle
SvO₂	- Mixed venous saturation
TV	- Tidal volume
ΔCI	- Cardiac index variation
ΔPP	- pulse pressure variation
ΔPP/DP	- Pulse pressure variation/ <i>driving pressure</i> index

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 FISIOLOGIA DA INTERAÇÃO PULMÃO-CORAÇÃO	15
2.2 TÔNUS AUTONÔMICO	16
2.3 RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR	17
2.4 VASOCONSTRIÇÃO PULMONAR HIPÓXICA	17
2.5 MODIFICAÇÕES NA RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR VOLUME – DEPENDENTE	18
2.6 INTERDEPENDÊNCIA VENTRICULAR.....	19
2.7 INTERAÇÃO PULMÃO-CORAÇÃO: Influência do Volume Pulmonar em pulmões sob Ventilação com Pressão Positiva	19
2.8 EFEITO DA PRESSÃO INTRATORÁCICA	20
2.9 RETORNO VENOSO SISTÊMICO	20
2.10 INFLUÊNCIA DA PRESSÃO INTRATORÁCICA NO RETORNO VENOSO	21
2.11 INFLUÊNCIA DA PRESSÃO INTRATORÁCICA NO CONSUMO DE OXIGÊNIO PELO MIOCÁRDIO	24
2.12 VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO (Δp_p).....	24
3 HIPÓTESE	28
4 OBJETIVOS.....	28
5 REFERÊNCIAS.....	29
6 ARTIGO EM INGLÊS.....	34
7 CONSIDERAÇÕES GERAIS	56
ANEXO - Ficha para coleta dos dados	57

1 INTRODUÇÃO

A ressussitação volêmica é uma terapia frequentemente usada em pacientes criticamente enfermos com falência circulatória aguda. O benefício hemodinâmico esperado é um aumento no volume de ejeção do ventrículo esquerdo e, portanto, no débito cardíaco. Em indivíduos normais, um aumento na pré-carga provoca uma alteração significativa no volume de ejeção. ⁽¹⁾ Contudo, em pacientes com falência circulatória aguda, a taxa média de respondedores à expansão volêmica é de aproximadamente 50% ⁽²⁾.

A relação descrita por Frank e Starling entre a pré-carga e o volume de ejeção é curvilínea, portanto, um aumento na pré-carga induz a uma elevação significativa no volume de ejeção apenas se os ventrículos operam na porção ascendente da relação (condição de dependência da pré-carga ventricular). ⁽²⁾ Desta forma, um paciente é considerado respondedor se os ventrículos trabalham na porção ascendente da curva (condição fisiológica normal).

A administração inadequada de fluidos é deletéria para os pacientes criticamente enfermos, principalmente quando há falência respiratória, renal e miocárdica (edema pulmonar e intersticial, piora da complacência miocárdica). Esse achado enfatiza a necessidade de fatores preditores acurados de resposta volêmica.

Conforme tais levantamentos, à beira do leito são usados parâmetros estáticos (pressão venosa central [PVC], pressão de oclusão da artéria pulmonar [POAP], volume diastólico final do ventrículo direito [VDFVD] e área diastólica final do ventrículo esquerdo [ADFVE]) e parâmetros dinâmicos (diminuição inspiratória da pressão venosa central [Δ PVC], diminuição expiratória na pressão sistólica arterial [Δ down], mudanças respiratórias na pressão de pulso [Δ PP] e mudanças respiratórias na velocidade de fluxo sanguíneo aórtico [Δ vpeak]).

Michard, F e Teboul JL *et al.* ⁽³⁾ analisaram 12 estudos nos quais esses parâmetros foram usados, concluindo que os parâmetros dinâmicos apresentaram melhor correlação com a resposta a desafio hídrico do que os estáticos (valor preditivo positivo 77-95% e preditivo negativo de 81-100%). Em particular, o Δ pp apresentou valor preditivo positivo de 94% e preditivo negativo de 96%.

Na maioria dos estudos, os pacientes foram ventilados com volume corrente \geq 8ml/kg, e em alguns desses estudos, as variações do volume de ejeção foram

influenciadas pelo volume corrente. Contudo, alguns trabalhos ^(4,5,6) mostraram que a avaliação à beira do leito da variação da pressão de pulso é mais complexa do que se previa, dependendo não só da volemia como do suporte ventilatório em que o paciente se encontra.

Em recente estudo, De Backer, D *et al.* ⁽⁴⁾ avaliaram o ΔPP como preditor de responsividade a volume em pacientes ventilados com diferentes volumes correntes, observando que, para o ponto de corte de 12-13%, este índice se mostrou ser um excelente preditor em pacientes ventilados com volumes $\geq 8\text{ml/kg}$ (88% sensibilidade e 89% especificidade, com valor preditivo positivo de 93% e preditivo negativo de 80%), mas não com volumes correntes menores (39% sensibilidade e 65% especificidade, com valor preditivo positivo de 54% e preditivo negativo de 50%), apresentando discreto aumento no desempenho, quando se diminuiu o ponto de corte para 8% (sensibilidade de 66%, especificidade de 65%, valor preditivo positivo de 67% e preditivo negativo de 65%).

Há, também, outras limitações para o uso da variação da pressão de pulso como arritmias cardíacas ⁽¹⁾ e insuficiência do ventrículo direito ⁽⁸⁾.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O coração e o pulmão estão intimamente ligados por sua proximidade anatômica dentro do tórax e, principalmente, pela função que ambos exercem de ofertar oxigênio para os órgãos e tecidos. A disfunção de um ou de ambos resulta em oferta inadequada de oxigênio, levando, como consequência à isquemia tissular, disfunção orgânica progressiva e morte. Portanto, a manutenção da função cardiopulmonar normal é essencial para o manejo do paciente criticamente enfermo.

Os determinantes da função cardíaca são a frequência cardíaca, a pré-carga, a contratilidade miocárdica e a pós-carga. Alterações cíclicas no volume pulmonar e na pressão intratorácica podem, simultaneamente, modificar todos esses determinantes de ambos os ventrículos.

A falência miocárdica pode alterar a troca gasosa por induzir edema pulmonar e por limitar o fluxo para os músculos respiratórios. A ventilação pode alterar a função miocárdica por alterar o volume pulmonar e a pressão intratorácica, e por aumentar a demanda metabólica ⁽⁹⁾.

Contudo, a hipoxemia aguda diminui a contratilidade miocárdica e o tônus da musculatura lisa vascular, levando ao colapso cardiovascular. A hiperinsuflação aumenta a resistência vascular pulmonar que impede a ejeção do VD, e comprime o coração, simulando um tamponamento. A falência aguda do ventrículo direito pode induzir ao colapso cardiovascular e morte ⁽¹⁰⁾.

Para minimizar esses eventos deletérios, o conhecimento da fisiologia do sistema cardiorrespiratório tanto no indivíduo sadio como no criticamente enfermo é essencial.

2.1 FISIOLOGIA DA INTERAÇÃO PULMÃO-CORAÇÃO

Tanto a ventilação espontânea quanto a ventilação com pressão positiva podem alterar o volume pulmonar a partir de um volume basal (expiratório final).

A pressão intratorácica diminui durante a ventilação espontânea e aumenta com pressão positiva. Portanto, as alterações sofridas pelo sistema cardiorrespiratório, tônus autonômico e resistência vascular pulmonar, tanto em

ventilação espontânea quanto em pressão positiva estão relacionadas às alterações sofridas pela pressão intratorácica e pela energia necessária para promover essas alterações.⁽⁹⁾

2.2 TÔNUS AUTONÔMICO

Embora o processo neuro-humoral defina alguns efeitos da ventilação sobre o coração, esses efeitos se dão a longo prazo. A maioria dos efeitos imediatos da ventilação sobre o coração está relacionada a alterações do tônus autonômico.

Os pulmões são ricamente inervados por fibras autonômicas e somáticas. Essas redes de fibras mediam múltiplos processos homeostáticos através do sistema nervoso autonômico, alterando instantaneamente a função cardiovascular. A insuflação pulmonar a um volume corrente < 10 ml/kg induz a uma redução do tônus vagal, acelerando a frequência cardíaca. Este fenômeno é conhecido como arritmia sinusal respiratória.

Por outro lado, a insuflação pulmonar a um volume corrente > 15 ml/kg diminui a frequência cardíaca por aumentar o tônus vagal e por diminuir o tônus simpático. A diminuição do tônus simpático também leva a uma vasodilatação arterial. Essa resposta insuflação-vasodilatação pode reduzir a contratilidade do VE em voluntários normais, em pacientes em ventilação mecânica de alta frequência ou em pacientes com hiperinsuflação pulmonar⁽⁹⁾.

Esta resposta insuflação-vasodilatação é presumivelmente a causa de hipotensão no início da ventilação mecânica invasiva em crianças mediada, ao menos parcialmente, por fibras vagais aferentes, já que pode ser abolido por vagotomia.

Desta forma, o aumento generalizado do volume pulmonar pode mediar esses efeitos reflexos cardiovasculares por modular o tônus autonômico central. No entanto, em indivíduos com função pulmonar comprometida (LPA, DPOC) esses efeitos aparecem mesmo em casos de hiperinsuflação seletiva (localizada em unidades pulmonares)⁽¹¹⁾.

Fatores humorais, incluindo componentes bloqueados pela inibição da ciclo-oxigenase, liberados pelas células pulmonares endoteliais durante a insuflação pulmonar podem também induzir a uma resposta depressora em um período curto

de tempo (15 segundos). Essas interações, contudo, não parecem alterar grosseiramente a função cardiovascular⁽¹²⁾.

A ventilação também interfere no balanço do fluido intravascular por via hormonal. O átrio direito funciona como um sensor da volemia circulante. Níveis circulantes dos peptídeos natriuréticos diminuem nos estados de falência miocárdica, secundário à distensão atrial. Esses hormônios promovem a diurese de água e sódio, e variam inversamente com o grau de falência miocárdica.

Tanto a ventilação com pressão positiva quanto a hiperinsuflação pulmonar sustentada diminui o estiramento do átrio direito, mimetizando um estado de hipovolemia. A norepinefrina plasmática, a atividade plasmática e o peptídeo natriurético atrial aumentam durante a ventilação com pressão positiva. A resposta humoral é a causa primária de ganho ponderal precoce dos pacientes dependentes de ventilação mecânica invasiva.^(13,14)

2.3 RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR

A ventilação pode alterar a resistência vascular pulmonar tanto pela alteração do tônus vasomotor pulmonar (vasoconstricção pulmonar hipóxica), ou mecanicamente, por alterar a pressão transpulmonar. As modificações no volume pulmonar podem levar a *cor pulmonale* agudo e colapso cardiovascular^(9,15).

2.4 VASOCONSTRICÇÃO PULMONAR HIPÓXICA

A hipoxemia ($PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$) ou acidemia leva à vasoconstricção pulmonar e à vasodilatação sistêmica. A vasoconstricção hipóxica é mediada, em parte, pela alteração na síntese e liberação do óxido nítrico produzido pelas células do endotélio vascular pulmonar. A síntese do óxido nítrico depende de concentrações adequadas de oxigênio, sendo inibida pela hipóxia e acidose.

A vasoconstricção hipóxica surge para minimizar alterações na relação ventilação-perfusão causadas por hipoventilação alveolar regional. A hipóxia alveolar generalizada, contudo, aumenta o tônus vasomotor pulmonar global, impedindo a ejeção do ventrículo direito. Pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica

aguda apresentam redução do volume pulmonar e hipóxia alveolar, culminando com colapso alveolar espontâneo. Esta é uma das principais razões pela qual a resistência vascular pulmonar aumenta nestes pacientes.

Baseado nas considerações acima, a ventilação mecânica pode reduzir o tônus vasomotor pulmonar por uma variedade de mecanismos:

1- A vasoconstrição hipóxica pulmonar pode ser inibida se o paciente for ventilado com gás enriquecido com O₂, aumentando a PAO₂; ⁽¹⁶⁾

2- A PEEP pode recrutar unidades alveolares colapsadas, aumentando a PAO₂; ⁽¹⁷⁾

3- A ventilação mecânica corrige a acidose respiratória pelo aumento da ventilação alveolar ⁽¹⁸⁾.

2.5 MODIFICAÇÕES NA RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR VOLUME - DEPENDENTE

Mudanças no volume pulmonar alteram diretamente o tônus vasomotor pulmonar por compressão dos vasos alveolares através do aumento do gradiente de pressão extra-luminal (pressão alveolar) ⁽¹⁷⁾. Aumentos no volume pulmonar acima da capacidade residual funcional progressivamente aumentam a resistência vascular alveolar. Similarmente, aumento no volume pulmonar através da distensão do septo alveolar também pode comprimir os vasos alveolares. A hiperinsuflação pode levar a uma hipertensão pulmonar significativa, podendo precipitar a isquemia e falência aguda do ventrículo direito ⁽¹⁹⁾. Portanto, a PEEP pode aumentar a resistência vascular pulmonar se induzir à distensão do pulmão acima da sua capacidade residual funcional ⁽²⁰⁾.

Os vasos extra-alveolares são também influenciados por modificações na pressão transpulmonar. Normalmente, as forças radiais do interstício pulmonar mantêm as vias aéreas pérvias através da distensão dos grandes vasos ⁽²¹⁾. Quanto maior for o volume pulmonar, mais distendidas ficarão as vias aéreas. Essas forças radiais também agem nos vasos extra-alveolares, mantendo-os dilatados, aumentando sua capacitância. Portanto, em volumes pulmonares baixos, a resistência vascular pulmonar está aumentada pelo efeito combinado da

vasoconstrição hipóxica e do colapso dos vasos extra-alveolares, e em volumes pulmonares elevados pela compressão alveolar.

2.6 INTERDEPENDÊNCIA VENTRICULAR

O débito cardíaco do ventrículo direito (VD) está interligado ao débito do ventrículo esquerdo (VE). Se o débito do VD diminuir, o débito do VE também diminuirá. Mudanças no volume diastólico final do VD alteram inversamente a complacência diastólica do VE. O retorno venoso varia com a inspiração e expiração, assim como o enchimento do VD. O aumento do volume diastólico final do VD, que ocorre durante a inspiração profunda espontânea, diminui a complacência diastólica do VE, diminuindo imediatamente o volume diastólico final do VE⁽²²⁾.

Quando o paciente está em ventilação mecânica com pressão positiva, o retorno venoso diminui durante a inspiração profunda, levando a uma diminuição do volume diastólico final do VD, aumentando a complacência diastólica do VE. No entanto, exceto em insuficiência cardíaca congestiva, o impacto da pressão positiva no volume diastólico final do VE é mínimo.

A interdependência ventricular funciona através de 2 processos: 1- O aumento do volume diastólico final do VD leva ao deslocamento do septo interventricular em direção ao VE, diminuindo a complacência diastólica final do VE; 2- Se houver diminuição do enchimento bi-ventricular por restrição pericárdica ou por compressão miocárdica extrínseca, a dilatação do VD aumentará a pressão pericárdica sem que haja desvio do septo interventricular^(23, 24).

2.7 INTERAÇÃO PULMÃO-CORAÇÃO: Influência do Volume Pulmonar em pulmões sob Ventilação com Pressão Positiva

Durante a inspiração, o aumento do volume pulmonar leva à compressão miocárdica extrínseca por aumento da pressão intratorácica justa cardíaca. Como a parede torácica e o diafragma se expandem de acordo com o volume pulmonar, a pressão intratorácica justa cardíaca aumenta mais do que a pressão intratorácica

periférica. Tanto na hiperinsuflação pulmonar espontânea quanto na induzida por pressão positiva, há diminuição do enchimento bi-ventricular secundária à compressão cardíaca extrínseca por aumento da pressão intratorácica justa cardíaca. Esses efeitos compressivos são análogos ao tamponamento cardíaco.

2.8 EFEITO DA PRESSÃO INTRATORÁCICA

Mudanças na pressão intratorácica afetam os gradientes de pressão do retorno venoso para o VD, assim como do fluxo sanguíneo sistêmico para o VE, independente da função miocárdica. Aumentos na pressão intratorácica levam a um aumento na pressão atrial direita e diminuição da pressão transmural sistólica do VE, reduzindo o gradiente de pressão tanto para o retorno venoso como para a ejeção do VE, diminuindo, portanto, o volume de sangue intratorácico.

Usando o mesmo raciocínio, uma diminuição na pressão intratorácica leva a um aumento do retorno venoso e impede a ejeção do VE, aumentando, portanto, o volume de sangue intratorácico. O aumento da pressão intratorácica induzido por pressão positiva mostra diferenças regionais evidentes: a pressão intratorácica justa cardíaca aumenta mais do que a da parede torácica lateral.

Curiosamente, sabe-se que a complacência pulmonar não interfere de forma significativa no aumento da pressão intratorácica induzida pela pressão positiva. No entanto, se a complacência da parede torácica diminuir, a pressão intratorácica vai aumentar, mesmo se o volume corrente se mantiver constante ^(25,26).

2.9 RETORNO VENOSO SISTÊMICO

O sangue retorna dos reservatórios venosos sistêmicos para o átrio direito através de condutos de baixa pressão e baixa resistência. A pressão atrial direita é a pressão final para o retorno venoso. A ventilação com pressão positiva altera tanto a pressão atrial direita quanto à pressão nos reservatórios venosos. Muitas das alterações no desempenho cardíaco induzidas pela ventilação podem ser explicadas pelas alterações descritas acima.

A pressão arterial média não se altera instantaneamente, enquanto a pressão atrial direita sim, paralelamente às alterações sofridas pela pressão intratorácica. A inspiração com pressão positiva aumenta tanto a pressão intratorácica quanto a pressão do átrio direito, diminuindo o fluxo sanguíneo venoso, o enchimento do VD e, conseqüentemente, o volume sistólico direito.

Durante a inspiração em ventilação espontânea, o efeito oposto acontece, ou seja, a inspiração espontânea diminui a pressão intratorácica e a pressão do átrio direito, aumentando, assim, o enchimento do VD e, conseqüentemente, seu volume sistólico ^(27,28).

Quando o débito cardíaco diminui, há aumento do tônus simpático, levando à diminuição da capacitância venosa, aumentando a pressão arterial média sistêmica, que tende a restaurar o gradiente de pressão para o retorno venoso, mesmo quando a pressão atrial direita está elevada.

O aumento no tônus simpático, contudo, aumentará o débito cardíaco e não vai alterar as mudanças cíclicas no retorno venoso vistas durante a ventilação com pressão positiva. As reduções cíclicas no retorno venoso são causadas por aumentos associados da pressão arterial média durante a inspiração. O movimento diafragmático descendente e a contração da musculatura abdominal aumentam a pressão intra-abdominal, diminuindo a capacitância dos vasos abdominais. Pelo fato de que uma grande proporção do sangue venoso está no compartimento abdominal, o feito combinado da inspiração e da PEEP aumentam a pressão arterial média e a pressão do átrio direito em paralelo, mas não na mesma proporção.

Desta forma, o gradiente de pressão para o retorno venoso pode não reduzir o quanto se esperava para um aumento isolado da pressão atrial direita, principalmente em pacientes hipervolêmicos. A pressurização abdominal pelo movimento descendente do diafragma pode ser o principal mecanismo que minimiza a diminuição no retorno venoso durante a ventilação com pressão positiva ^(27,28).

2.10 INFLUÊNCIA DA PRESSÃO INTRATORÁCICA NO RETORNO VENOSO

O retorno venoso é o determinante primário do débito cardíaco. O fluxo de retorno venoso é máximo se a pressão do átrio direito for zero ou próxima a zero. A inspiração espontânea aumenta o retorno venoso por diminuir a pressão atrial direita

e aumentar a pressão intra-abdominal. Para que a pressão atrial direita diminua, a complacência diastólica do VD deve ser alta e o débito do VD deve ser igual ao retorno venoso.

Durante a inspiração espontânea normal, embora o retorno venoso aumente, a pressão intratorácica diminui ao mesmo tempo, minimizando qualquer potencial aumento da pressão atrial direita, que pode acontecer se a pressão intratorácica não diminuir. O circuito arterial pulmonar é altamente complacente, podendo se adequar a grande aumento do volume sistólico do VD sem aumentar a pressão.

Portanto, aumento no retorno venoso proporcionalmente aumenta o fluxo sanguíneo pulmonar sem aumento significativo nas pressões de enchimento e de ejeção do VD. No entanto, todo o sistema falha se houver diminuição da complacência diastólica do VD ou se a pressão do átrio direito aumentar, independente das mudanças no volume diastólico final do VD ⁽⁹⁾.

A complacência diastólica do VD pode agudamente diminuir nos casos de dilatação aguda do VD ou *cor pulmonale agudo* (embolia pulmonar, hiperinsuflação pulmonar, infarto do VD) sem resposta à ressussitação volêmica, levando rapidamente ao colapso cardiovascular.

Em casos de diminuição da pressão intratorácica a níveis inferiores ao da pressão atmosférica (em casos de dispnéia por obstrução da via aérea, por exemplo), o retorno venoso é limitado pelo fluxo, pois, nessas situações, as grandes veias colapsam quando entram no tórax. Essa limitação do fluxo vascular funciona como uma válvula de defesa para o coração, pois a sobrecarga de fluxo para o VD poderia levar à dilatação e, conseqüentemente, à falha.

A ventilação com pressão positiva causa o efeito oposto: o aumento na pressão intratorácica aumenta a pressão do átrio direito, diminuindo, portanto, o retorno venoso, o enchimento do VD, e, portanto, o débito do VD. O efeito deletério da pressão positiva pode ser minimizado pela adequação da volemia. Aumentos do volume pulmonar durante a ventilação com pressão positiva primariamente comprime os dois ventrículos um contra o outro, diminuindo o volume de ambos ⁽²⁹⁾.

A manobra de Valsalva (expiração forçada contra uma via aérea ocluída) desencadeia a maioria dos efeitos hemodinâmicos vistos em várias doenças e na ventilação com pressão positiva. Durante a manobra, a pressão da via aérea e a pressão intratorácica aumentam igualmente, a resistência vascular pulmonar se mantém constante. Durante a primeira fase da manobra, o enchimento do VD

diminui primeiro, sem nenhuma alteração no enchimento do VE, no volume sistólico do VE ou na pressão de pulso arterial porque o retorno venoso diminui.

Embora o volume sistólico do VE não se modifique, a pressão do pico de ejeção sistólica do VE aumenta na mesma proporção do aumento da pressão intratorácica. Na segunda fase, com a perpetuação da manobra, o enchimento do VE e o débito cardíaco caem em função da diminuição do retorno venoso. Nesta fase, tanto o débito do VD quanto o do VE estão diminuídos, a pressão de pulso arterial está reduzida, mas a pressão de pico sistólica se mantém elevada devido ao aumento da pressão intratorácica.

Na fase três da manobra, a pressão arterial cai abruptamente, pois o baixo volume sistólico do VE não pode manter uma adequada pressão de ejeção sistólica. Por outro lado, com a suspensão da manobra, a pressão intratorácica cai e o retorno venoso aumenta, elevando o volume do VD e, através do processo ventricular de interdependência, a complacência diastólica do VE diminui, diminuindo ainda mais o volume diastólico final do VE. Conceitualmente, o fenômeno de interdependência ventricular aparece com súbitas alterações no volume do VD a partir do valor basal da apneia, como ocorreria durante a inspiração espontânea ⁽³⁰⁾.

Como descrito acima, como os volumes do VD diminuem durante a ventilação com pressão positiva, a interdependência ventricular não é uma característica desta modalidade de ventilação. Embora a PEEP cause um desvio do septo interventricular da direita para a esquerda, estudos ecocardiográficos mostraram que este desvio não é significativo. Sabe-se que a pressão positiva diminui o volume de sangue intratorácico e que a PEEP potencializa esse efeito sem, no entanto, alterar a função contrátil, nem o volume diastólico do VE ^(31,32).

Durante a inspiração espontânea, contudo, o volume do VD aumenta transitoriamente, deslocando o septo interventricular para a esquerda, diminuindo a complacência diastólica do VE e o seu volume diastólico final. Esta dilatação transitória do VD, que desvia o septo para a esquerda, é a causa primária da redução da pressão de pulso arterial relacionada à inspiração, que se for maior de 10mmHg ou 10% da pressão arterial média, caracteriza o pulso paradoxal ⁽³³⁾.

2.11 INFLUÊNCIA DA PRESSÃO INTRATORÁCICA NO CONSUMO DE OXIGÊNIO PELO MIOCÁRDIO

A diminuição na pressão intratorácica aumenta tanto a pós-carga do VE, quanto o consumo de oxigênio pelo miocárdio. A ventilação espontânea aumenta tanto a demanda quanto o consumo de oxigênio pelo miocárdio. A ventilação espontânea com esforço (broncoespasmo, obstrução da via aérea e insuficiência respiratória aguda) leva à profunda diminuição na pressão intratorácica, podendo induzir à insuficiência cardíaca aguda e edema pulmonar, principalmente se já houver disfunção sistólica prévia.

O pulso paradoxal visto durante a ventilação espontânea, sob condições de restrição pericárdica, reflete, primariamente, à interdependência ventricular. Outros fatores sistêmicos podem influenciar a função sistólica do VE durante a ventilação espontânea com esforço através do aumento na impedância aórtica, alteração na sincronia da contração global do VE, e da diminuição da contratilidade miocárdica induzida pela hipoxemia. A hipoxemia também reduz a complacência diastólica do VE.

Se a pressão arterial se mantiver constante, o aumento na pressão intratorácica leva à diminuição na pressão transmural de ejeção do VE, diminuindo, portanto, a pós-carga. O aumento sustentado da pressão intratorácica, no entanto, pode, eventualmente, diminuir o fluxo sanguíneo aórtico e a pressão arterial através da diminuição no retorno venoso ^(9, 27, 28).

2.12 VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO (ΔPP)

Em pacientes em ventilação mecânica, a magnitude das alterações respiratórias no volume de ejeção do VE pode ser usada para mensurar a resposta a volume. A ventilação mecânica com pressão positiva intermitente induz mudanças cíclicas na pressão pleural e transpulmonar, diminuindo o retorno venoso sistêmico, isto é, o enchimento ventricular direito, e, conseqüentemente, a ejeção do VD. A diminuição inspiratória do retorno venoso é o principal mecanismo de redução inspiratória da ejeção do VD. Em pacientes ventilados com volumes correntes de 10 - 15 ml/Kg, a redução no débito do ventrículo direito pode chegar a 20% em estado normovolêmico.

Em pacientes hipovolêmicos, a redução do volume de ejeção do ventrículo direito, durante o período inspiratório é ainda maior (em torno de 70%)⁽²⁸⁾. Em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), a insuflação pulmonar leva ao aumento da impedância do VD, com conseqüente decréscimo inspiratório no débito cardíaco do mesmo⁽²⁰⁾. A redução inspiratória do débito do ventrículo direito leva a uma diminuição da pré-carga ventricular esquerda após a lenta passagem do sangue venoso pela circulação pulmonar. Assim, a redução da pré-carga do VE induz a uma diminuição no seu volume de ejeção, que se torna mínimo durante o período expiratório.

Outros mecanismos podem levar a um discreto aumento no volume de ejeção ventricular esquerda, durante o período inspiratório: a insuflação pulmonar mecânica pode comprimir a rede venosa que fica fora do alvéolo, aumentando transitoriamente o fluxo sanguíneo pulmonar e, conseqüentemente, a pré-carga do VE, principalmente na presença de congestão pulmonar. Quando há hipovolemia, o oposto pode ocorrer, caracterizando a diminuição do fluxo pulmonar durante a inspiração com pressão positiva; o aumento inspiratório da pressão pleural pode diminuir a pós-carga do VE, facilitando a ejeção ventricular esquerda em casos de disfunção sistólica. Esses dois mecanismos podem levar a um discreto aumento no volume de ejeção ventricular esquerda durante o período inspiratório^(2, 34, 35).

A pressão de pulso aórtica (pressão sistólica - diastólica) é diretamente proporcional ao volume de ejeção do VE e inversamente proporcional à complacência aórtica. Em estados de hipervolemia ou de insuficiência cardíaca congestiva, o movimento inspiratório descendente do diafragma e o conseqüente aumento da pressão intra-abdominal comprimem o compartimento venoso abdominal, provocando um aumento no retorno venoso⁽³⁴⁾. Este mecanismo pode ser responsável, em parte, pela manutenção do débito cardíaco quando a PEEP é aplicada. O decréscimo na pressão aórtica transmural com a conseqüente diminuição na pós-carga do VE é outro mecanismo sugerido para o aumento inspiratório precoce no volume de ejeção do VE.

No entanto, Vieillard-Baron *et al.*⁽³⁶⁾ mostraram que o estresse sistólico da parede do VE, um índice da pós-carga do VE, aumenta significativamente durante a ventilação mecânica, concluindo que o aumento no débito cardíaco do VE se deve, principalmente, ao aumento da pré-carga, e não a uma diminuição na pós-carga. Magder S. *et al.*⁽³⁷⁾, ao contrário, acreditam que o aumento no volume de ejeção do

VE se deve à abertura precoce da valva aórtica, mantendo-se aberta durante o aumento inspiratório da pressão pleural. Posteriormente, a diminuição do volume sistólico do VD leva a uma diminuição do volume sistólico do VE. Durante a expiração, há um aumento no volume de ejeção do VD e uma diminuição no volume de ejeção do VE.

Em suma, a ventilação mecânica com pressão positiva induz alterações cíclicas no débito cardíaco dos ventrículos direito e esquerdo através do aumento precoce do volume sistólico do VE e da diminuição simultânea do volume sistólico do VD. Essas alterações se refletem nas alterações da pressão de pulso periférica durante a inspiração e expiração.

A pressão de pulso é definida como a diferença entre as pressões sistólica e diastólica. A variação da pressão de pulso (ΔPP) é a diferença entre os valores máximo (PPmáx.) e mínimo (PPmín.) da pressão de pulso, dividido pela média dos dois valores, sendo representada como uma porcentagem.

$$\Delta pp (\%) = 100 \times (PP_{max} - PP_{min}) / [(PP_{max} + PP_{min})/2]$$

É diretamente proporcional ao volume de ejeção do VE e inversamente proporcional à complacência arterial. Portanto, a variação da pressão de pulso (Δpp) tem sido usada como parâmetro hemodinâmico preditor de responsividade a volume (2, 3, 4).

Uma variação maior ou igual a 13% no ΔPP mostrou ser um bom preditor de resposta a volume em pacientes com choque séptico (4), definido como um aumento no índice cardíaco maior ou igual a 15%, com resultados semelhantes em outros trabalhos. O valor basal do ΔPP também foi relacionado com a porcentagem de aumento no índice cardíaco em resposta à expansão volêmica, ou seja, quanto maior o Δpp , maior o aumento no índice cardíaco (1).

No respondedor, a variação da pressão de pulso se dá principalmente pela diminuição na pré-carga do ventrículo direito induzida pelo aumento na pressão pleural. A variação das pressões pleural e intratorácica é, portanto, o principal responsável pelas variações do volume sistólico nos pacientes pré-carga dependentes (respondedores) (5). Essas alterações estão diretamente relacionadas às variações da pressão alveolar e da complacência pulmonar, influenciando a

transmissão da pressão alveolar para o espaço pleural (pressão transpulmonar) (39, 40, 41)

Estas alterações fisiológicas induzidas pela pressão positiva podem explicar, em parte, as limitações do ΔPP em pacientes ventilados com volumes correntes reduzidos e ou disfunção do ventrículo direito.

Nos pacientes ventilados com volumes correntes reduzidos, a variação do volume pulmonar e da pressão nas vias aéreas podem não ser suficientes para modificar significativamente a pressão pleural, o retorno venoso e o enchimento ventricular. Romand *et al.* (42) mostraram que mudanças cíclicas na pressão pleural são principalmente determinadas pelo volume corrente, mas, também, em menor grau, pelas variações na *driving pressure* ($DP = P_{platô} - PEEP_{tot}$).

Segundo Valée *et al.* (5), a correção do ΔPP pela DP poderia identificar os falso-negativos, ou seja, pacientes respondedores, mas com ΔPP abaixo do ponto de corte. No entanto, o índice $\Delta PP/DP$ não mostrou maior sensibilidade e especificidade (sensibilidade= 44%, especificidade= 88%, AUROC = 0,72, IC95%: 0,55-0,88) quando comparado ao ΔPP não corrigido (sensibilidade= 32%, especificidade= 75%, AUROC = 0,63, IC95%: 0,45-0,81), nos pacientes ventilados com volumes correntes < 8ml/Kg peso ideal.

Isso significa que em pulmão com complacência normal, baixos volumes correntes induzem pequena variação na DP, principalmente quando $DP \leq 20$ cm H₂O (38). Em pacientes com SARA, com complacência pulmonar diminuída, volumes correntes reduzidos podem induzir alterações significativas na DP. No entanto, nas duas situações, o impacto da pressão positiva sobre as câmaras cardíacas e sobre o retorno venoso fica subestimado.

3 HIPÓTESE

A variação da pressão de pulso (ΔPP) não é um bom preditor de responsividade a volume em pacientes ventilados com volumes correntes reduzidos.

4 OBJETIVOS

- Avaliar o ΔPP (variação da pressão de pulso) como preditor de resposta hemodinâmica à administração de volume em pacientes ventilados com volumes correntes reduzidos;
- Definir um novo ponto de corte para o ΔPP (previamente definido na literatura como 13%), em pacientes ventilados com volumes correntes reduzidos (< 8ml/Kg), com o objetivo de melhorar a acurácia diagnóstica do método.

5 REFERÊNCIAS

1- MICHARD F; BOUSSAT S; CHEMLA D; ANGUEL N; MERCAT A; LECARPENTIER Y; RICHARD C; PINSKY MR; TEBOUL JL. (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 162:134-138.

2- MICHARD F; TEBOUL JL (2000) Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. **Crit Care Forum.**, 4:282-289.

3- MICHARD F; TEBOUL JL (2002) Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. **Chest.**, 121:2000-2008.

4- DE BACKER D; HEENEN S; PIAGNERELLI M; KOCH M; VINCENT JL (2005) Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: Influence of tidal volume. **Intensive Care Med.**, 31:517-523.

5- VALLÉE F; RICHARD JC; MARI A; GALLAS T; ARSAC E; VERLAAN PS; CHOUSTERMANN B; SAMII K; GENESTAL M; FOURCADE O (2009) Pulse pressure variations adjusted by alveolar driving pressure to assess fluid responsiveness. **Intensive Care Med.**, 35:1004-1010.

6- HUANG CC; FU JY; HU HC; KAO KC; CHEN NH; HSIEH MJ; TSAI YH (2008) Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. **Critical Care Med.**, 36:2810-2816.

7- BROWER R; WISE RA; HASSAPOYANNES C; BROMBERGER-BARNEA B; PERMUTT S. (1985) Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. **J. APPL. PHYSIOL.**, 58:954-963.

8- MAHJOUR Y; CYRILLE P; FIGGERI A; ZOGHEL B; LOBJOLE E; TINTURIER F; GALY C; SLAMA M; DUPONT H. (2009) Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: false positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. **Critical Care Med.**, 37(9):2570-2575.

9- MARTIN J. Tobin. **Principles and practice of mechanical ventilation.** McGraw-Hill, second edition, 2006, pp 729-758.

10-WHITTENBERGER J L; MCGREGOR M; BERGLUND E. *et al.* (1960) Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. **J. Appl. Physiol.**,15:878-82.

11-RANKIN JS; OLSEN CO; ARENTZEN CE; *et al.* (1982). The effects of airway pressure on cardiac function in intact dogs and man. **Circulation**, 66:108-20.

12-BEREND N; CHRISTOPHER KJ; VOELKEL NF. (1982) Effect of positive-end expiratory pressure on functional residual capacity: role of prostaglandin production. **Am. Rev. Resp. Dis.**,126:641-47.

13-PAYEN DM; BRUN-BUISSON CJL; CARLI PA. *et al.* (1987) Hemodynamic gas exchange, and hormonal consequences of LBPP during PEEP ventilation. **J. Appl. Physiol.**, 62: 61-70.

14-FRAGE D; DE LA COUSSAYE JE; BELOUCIF S; FRATACCI MD; PAYEN DM. (1995) Interactions between hormonal modifications during PEEP - induced antidiuresis and antinatriuresis. **Chest**,107: 1095-100.

15-PIENE H; Sund T. (1982). Does pulmonary impedance constitute the optimal load for the right ventricle? **Am. J. Physiol.**, 242: 154-60.

16-MARSHALL BE, MARSHALL C. (1988) A model for hypoxic constriction of the pulmonary circulation. **J. Appl. Physiol.** 64:68-77.

17-WEST JB; DOLLERY CT; NAIMARK A. (1964) Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressure. **J. Appl. Physiol.**, 19:713-24.

18-MARSHALL BE; MARSHALL C. (1980) Continuity of response to hypoxic pulmonary vasoconstriction. **J. Appl. Physiol.**, 49:189-96.

19-BLOCK AJ; BOYSON PG; WYNNE JW. (1979) The origins of cor pulmonale, a hypothesis. **Chest**, 75:104-109.

20-VIEILLARD-BARON A; LOUBIERES Y; SCHIMITT JM. *et al.* (1999) Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. **J. APPL PHYSIOL.** 87:1644-1650.

21-HOFFMANN EA; RITMAN EL. (1987) Heart-lung interactions: effect on regional lung air content and total heart volume. **Ann Biomed Eng.**, 15: 241-57.

22- TAYLOR RR; CORELL JW; SONNENBLICK EH; ROSS Jr. J. (1967) Dependence of ventricular distensibility on filling the opposite ventricle. **Am. J. Physiol.**, 213:711-18.

23-BRINCKER JA; WEISS I; LAPPE DL, *et al.* (1980) Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. **Circulation**, 61:626-33.

24-TAKATA M; HARASAWA Y; BELOUCIF S; ROBOTHAM JL. (1997) Coupled vs. uncoupled pericardial restraint: effects on cardiac chamber interactions. **J. Appl. Physiol.**, 83:1799-813.

25-SCHARF SM; INGRAM RH Jr. (1977) Effects of decreasing lung compliance with oleic acid on the Cardiovascular response to PEEP. **Am. J. Physiol.**, 233: H635-41.

26-O'QUINN RJ; MARINI JJ; CULVER BH. *et al.* (1985) Transmission of airway pressure to pleural pressure during lung edema chest wall restriction. **J. Appl. Physiol.**, 59:1171-77.

27-FEIHL F; BROCCARD AF. (2009) Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part I: basic concepts. **Intensive Care Med.**, 35:45-54.

28-FEIHL F; BROCCARD AF. (2009) Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care. **Intensive Care Med.**, 35:198-205.

29-QVIST J; PONTOPPIDAN H; WILSON RS; LOWENSTEIN E; LAVER MB. (1975) Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: the effects of hypovolemia. **Anesthesiology**, 42:45-53.

30-BUDA AJ; PINSKY MR. (1979) Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. **NEJM**, 301: 453-59.

31-PINSKY MR; VINCENT JL; DESMET JM. (1992) Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in man. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 146:681-87.

32-DHAINAUT JF; DEVAUX JY; MONSALLIER JF. *et al.* (1986) Mechanisms of decrease left ventricular preload during continuous positive pressure ventilation in ARDS. **Chest**, 90:74-80.

33-WISE RA, ROBOTHAM JL, SUMMER WR. (1981) Effects of spontaneous ventilation on the circulation. **Lung**, 159:175-92.

34-PINSKY MR; PAYEN D. Uptade in Intensive Care and Emergency Medicine-Functional Hemodynamic Monitoring. **Springer-Verlag Berlin Heidelberg** 2005, pp 313-337.

35-BROWER R; WISE RA; HASSAPOYANNES C; BROMBERGER- BARNEA B; PERMUTT S. (1985) Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. **J. APPL. PHYSIOL.**, 58:954-963.

36-VIEILLARD-BARON A; CHERGUI K; AUGARD R. *et al.* (2003) Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 168:671-676.

37-MAGDER S. (2004) Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 169:151-155.

38-MULLER L; LOUART G; BOUSQUET PJ; CANDELA D; ZORIC L; De La COUSSAAYE JE; JABER S; LEFRANT JY. (2010). The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. **Intensive Care Med.**, 36:496-503.

39-MICHARD F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. **Anesthesiology.**, 2005, 103:419-428.

40-JARDIN F; GENEVRAY B; BRUN-NEY D; BOURDARIAS JP. (1985) Influence of the lung and chest wall compliances on transmission of the airway pressure to the pleural space in critical ill patients. **Chest**, 88:653-658.

41-JARDIN F; DELORME G; HARDY A; AUVERT B; BLAUCHET A; BOURDARIAS JP. (1990) Reevaluation of the hemodynamics consequences of the positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. **Anesthesiology**, 72: 966-970.

42-ROMAND JA; SHI W; PINSKY MR. (1995) Cardiopulmonary effects of positive pressure ventilation during acute lung injury. **Chest**, 108:1041-1048.

6 ARTIGO EM INGLÊS:

Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes?

Costa C.D.A.O., Friedman G., Fialkow L., Vieira S. R. R.

ABSTRACT

Purpose: To determine the best pulse pressure variation (ΔPP) cut-off point to predict fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes (V_T), and to investigate whether a lower ΔPP cut-off point should be used when patients are ventilated with low tidal volumes. *Methods:* This cross-sectional, observational study included 38 critically ill patients with acute circulatory failure requiring fluid challenge (Only one patient with cardiorespiratory arrest during the study measurements was excluded). They were sedated and mechanically ventilated with V_T 6-7 ml/kg ideal body weight, monitored by pulmonary artery catheter and arterial line. Mechanical ventilation and hemodynamic parameters, including ΔPP , were measured before and after fluid challenge with 1,000 ml crystalloid or 500 ml colloid solution. Fluid responsiveness was defined as an increase of at least 15% in cardiac index. *Results:* Seventeen patients were classified as responders. Area under the ROC curve (AUC) showed that the best cut-off point for ΔPP to predict fluid responsiveness was 10% (AUC = 0.74; 95%CI: 0.51-0.90; sensitivity, 53%; specificity, 95%; positive and negative likelihood ratio, 9.4 and 0.34, respectively). Adjustment of ΔPP for driving pressure did not improve accuracy. Of 37 patients, 25 were in septic shock. The AUC for $\Delta PP \geq 10\%$ to predict responsiveness in septic shock was 0.84 (sensitivity, 78%; specificity, 93%). $\Delta PP \geq 10\%$ was a better predictor of fluid responsiveness than central venous pressure or pulmonary wedge pressure. *Conclusion:* ΔPP is of limited value to predict fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes. However, $\Delta PP \geq 10\%$ may be useful to identify responders in septic shock.

Keywords: Cardiac output - pulse pressure variation - fluid responsiveness - low tidal volume.

INTRODUCTION

Volume expansion is frequently used to treat critically ill patients with acute circulatory failure. The goal of volume expansion is to increase left ventricular stroke volume and consequently cardiac output [1,2]. However, only about 50% of patients with acute circulatory failure respond to fluid challenge (preload-dependent patients). Since the relationship between preload and stroke volume is curvilinear, increased cardiac output following volume expansion will only be achieved if both ventricles operate in the ascending portion of the curve [2]; in addition, inadequate or excessive intravascular fluid administration may worsen respiratory failure in these patients. Therefore, the ability to predict fluid responsiveness in critically ill patients is of utmost importance.

Among the static and dynamic parameters used at the bedside to identify fluid responsiveness, pulse pressure variation (ΔPP) is the most accurate in patients with acute circulatory failure receiving invasive mechanical ventilation with a tidal volume (V_T) ≥ 8 ml/kg ideal body weight (IBW) [3-8]. However, the accuracy of ΔPP to identify fluid responsiveness is not maintained with lower tidal volumes [4,9-12].

In preload-dependent patients on mechanical ventilation, ΔPP results mainly from an inspiratory decrease in right ventricular (RV) preload secondary to the increase in pleural pressure, which in turn is affected mainly by tidal volume [13]. This indicates that cyclic changes in stroke volume are caused by pleural and intrathoracic pressure variations in this group [9,14]. The lower the tidal volume, the smaller the RV preload variation – and thus the smaller the measured pulse pressure variation. In patients ventilated with low tidal volumes, the variation in lung volume and airway pressure may not be sufficient to significantly change pleural pressure, venous return or ventricular filling [15,16]. In these situations, adjustment of ΔPP by driving pressure (DP, the difference between plateau pressure and positive end expiratory pressure) could be useful to identify responders with ΔPP 13% [10]. However, DP-adjusted ΔPP ($\Delta PP/DP$ index) was shown to be as inaccurate as ΔPP in patients ventilated with $V_T < 8$ ml/kg IBW [9]. This means that in lungs with normal compliance, low tidal volumes induce small variations in DP, particularly when $DP \leq 20$ cm H₂O [10].

Thus, the present study was designed to (1) determine the best cut-off point of ΔPP to predict fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes, and

(2) to investigate whether a lower Δ PP cut-off point should be used when patients are ventilated with low tidal volumes.

Materials and Methods

This cross-sectional, observational study included patients admitted to the Intensive Care Medicine Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) requiring fluid challenge. The study was approved by the HCPA Research Ethics Committee, Brazil. Consent was waived as no specific intervention was required.

Patients

We enrolled 38 patients older than 16 years of age, both male and female, admitted to the HCPA ICU and receiving invasive mechanical ventilation between May 2006 and October 2009. Exclusion criteria were presence of cardiac arrhythmias, pneumothorax, heart valve disease or intracardiac shunt and previously diagnosed right ventricular insufficiency. Only one patient with cardiorespiratory arrest during the study measurements was excluded.

All participants had hemodynamic instability, defined as systolic blood pressure < 90 mmHg or need to use vasopressor agents to maintain systolic blood pressure > 90 mmHg. An arterial line (radial or femoral) and pulmonary artery catheter (Edwards Healthcare, Irvine, CA) were used for monitoring. Patients were scheduled to undergo fluid challenge with colloid or crystalloid solutions, as prescribed by the attending physician.

Study Protocol

Patients were sedated (score of -4 to -5 in the Richmond Agitation Sedation Scale) ^[17] and ventilated in controlled pressure or controlled volume mode (Servo I system v.12 or Servo 900 C, Siemens, Sweden) with $V_T < 8$ ml/kg IBW ($50 + 0.91$ [height in cm- 152.4] for men and $45.5 + 0.91$ [height in cm- 152.4] for women) ^[10].

Ventilatory and hemodynamic variables were measured before and after fluid challenge with the patients in a supine position. Zero pressure was measured at the midaxillary line. The correct position of the pulmonary artery catheter in West's zone 3 was checked as described in the literature ^[18].

Fluid challenge was performed with 1000 ml 0.9% saline solution or lactated Ringer's solution (n=35) or 500 ml hydroxyethyl starch solution 6% 130/0.4 for 30 minutes (n=2). The type of fluid was determined by the ICU medical team, on the basis of tachycardia, hypotension, oliguria or cutaneous vasoconstriction.

Patients were defined as fluid responders when cardiac index increased at least 15% of baseline value (ΔCI)

Hemodynamic Parameters

Variations in arterial pulse pressure were visualized on bedside monitors (HP S66 and PHILIPS IntelliVue, MP60, Germany) and measured with the cursor over 5 breathing cycles. Delta pp was calculated using the following equation:

$$\Delta PP (\%) = 100 \times (PP_{\max} - PP_{\min}) / [(PP_{\max} + PP_{\min})/2]$$

where PP_{max} and PP_{min} are the maximal pulse pressure at inspiration and the pulse pressure obtained on expiration, respectively ^[1].

A pulmonary artery catheter (Edwards Healthcare, Irvine, CA) was used to measure cardiac output according to the thermal dilution method (3 injections of 10ml 0.9% saline solution), systolic, diastolic and mean pulmonary arterial pressures, pulmonary artery occlusion pressure (PAOP, mmHg), central venous pressure (CVP, mmHg), and mixed venous saturation (SvO₂). Mean arterial pressure (MAP, mmHg), measured using the arterial line, and heart rate (HR, bpm) were also recorded. All measurements were made at the end of expiration, before and after fluid challenge.

Ventilation Parameters

The following ventilatory parameters were measured: inspiratory and expiratory tidal volume, respiratory rate (RR), plateau pressure (P_{plat}, cmH₂O), peak

pressure (P_{peak} , cmH₂O), total positive end-expiratory pressure (PEEP_{tot}), static compliance (C_{st}) and driving pressure (DP= P_{plat} -PEEP). All measurements were made before fluid challenge.

Statistical Analysis

Sample size was defined as 38 patients for estimation of the correlation between CI and 0.5 Δpp (moderate to high magnitude), with a level of significance of 0.05 and power of 90%.

A simple linear regression model was used to analyze the association between continuous cardiac index variation (ΔCI) and ΔPP ; the Pearson correlation coefficient was calculated, and a resulting equation was obtained. The analysis of $\Delta CI \geq 15\%$ in association with ΔPP was made using a logistic regression model, and the resulting equation and area under the receiver operating characteristic (ROC) curve were obtained. The association of other variables—with $\Delta CI \geq 15\%$ was also tested using ROC curve analysis. In addition, measures of diagnostic performance were calculated: sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratio. ANOVA and the Kruskal-Wallis test were used for comparison of symmetrical and asymmetrical quantitative variables between the groups after classification according to ΔCI and ΔPP . Data were analyzed using SPSS 15.0.

Results

This study was conducted in a general ICU from May 2006 to October 2009. Thirty-eight patients with different diagnoses were included. One of the 38 patients was excluded because of cardiorespiratory arrest during study measurements. Of the 37 patients studied, one was in cardiogenic shock, while all others were in distributive shock. The demographic characteristics of the sample are shown in Table 1. Table 2 shows baseline hemodynamic and ventilation parameters as well as hemodynamic and ventilation data for responders (17 patients) and nonresponders (20 patients).

Analysis of the overall group revealed that the best ΔPP cut-off point to identify responders was 10%, with an area under the ROC curve (AUC) equal to 0.74 (95% CI: 0,51-0,9; sensitivity, 53%; specificity, 95%; PPV, 90%; NPV, 70.4%; positive and

negative likelihood ratio, 9.4 and 0.34) (Figure 1). After adjustment of ΔPP for DP, similar results were obtained: AUC equal to 0.76; 95% CI 95%: 0.60-0.90; sensitivity, 47.1%; specificity, 95%; PPV, 89%; NPV, 68%; positive and negative likelihood ratio, 9.4 and 0.56, respectively (Figure 1). Among responders, 9 patients (87.5%) had $\Delta PP \geq 10\%$ (Figure 2). There were no statistically significant differences between responders and nonresponders in terms of age, APACHE II score, vasopressor and inotropic doses, and lactate (Table 2).

Twenty-five patients were in septic shock (15 nonresponders with $\Delta pp < 10\%$, 1 nonresponder with $\Delta PP \geq 10\%$, 7 responders with $\Delta PP \geq 10\%$, and 2 responders with $\Delta PP < 10\%$). For the 10% cut-off point, the AUC was 0.84; sensitivity was 77.8%, specificity was 93.3%, PPV was 87.5%, and NPV was 88.2%. Positive and negative likelihood ratios were 0.13 and 0.23, respectively (Figure 3).

The patients were divided into three subgroups according to ΔPP and fluid responsiveness: $\Delta PP \geq 10\%$ and $\Delta CI \geq 15\%$ (9 patients, 2 with ARDS: 7 with septic shock, 1 with cardiogenic shock, and 1 liver transplantation patient); $\Delta PP < 10\%$ and $\Delta CI \geq 15\%$ (8 patients, 2 with ARDS: 3 liver transplantation patients, 2 with septic shock, 2 with acute pancreatitis, and operated on for abdominal aneurysm); and $\Delta PP < 10\%$ and $\Delta CI < 15\%$ (19 patients, 6 with ARDS: 15 with septic shock, 3 liver transplantation patients, 1 with acute pancreatitis) (Table 2). One septic shock patient with $\Delta PP \geq 10\%$ was a nonresponder.

The comparison between nonresponders and responders with $\Delta PP < 10\%$ revealed that nonresponders were more homogeneous in terms of diagnoses. There were no statistically significant differences between these subgroups in hemodynamic and ventilation parameters (Table 2). Both subgroups had DP < 20 cmH₂O and $\Delta PP/DP < 0.9$. Considering the overall sample, these subgroups presented the lowest mean $\Delta PP/DP$ indices.

There were no statistical differences in hemodynamic and ventilation parameters between responders with $\Delta PP < 10\%$ and responders with $\Delta PP \geq 10\%$. However, $\Delta PP/DP$ index was significantly lower in responders with $\Delta PP < 10\%$ ($p < 0.05$) (Table 2).

A logistic regression model revealed that regardless of underlying disease and ventilatory mechanics, the greater the ΔPP , the greater the probability of fluid responsiveness. ΔPP was more accurate than CVP and PAOP to identify fluid responsiveness (Figure 4).

Discussion

The present study supports previous studies ^[4,9-11] showing that ΔPP is of limited value to predict fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes. We also observed that ΔPP may be influenced by ventilatory mechanics and by the hemodynamic status of the patient's underlying disease.

In our study, almost half of responders had $\Delta PP < 10\%$; the etiologic heterogeneity of this subgroup may explain, at least in part, the low sensitivity of this parameter to predict fluid responsiveness (53%).

By definition, in patients on invasive mechanical ventilation, dynamic predictors of volume depend on clinical changes in venous return, pulmonary blood flow, and left ventricular filling induced by variations in pleural and transpulmonary pressures and by transmission of airway pressure to pleural and pericardial spaces ^[4,9-11]. In patients ventilated with low tidal volumes, with either normal lung compliance or ARDS, these changes are less pronounced, because the cyclic variation in pleural pressure is essentially influenced by the magnitude of tidal volume and to a lesser extent by DP ^[1,4,9]. This explains the decrease in the cut-off point for ΔPP in patients ventilated with low tidal volumes ^[4,9-11], especially when $DP \leq 20$ cmH_2O ^[10]. However, it has been observed that adjustment of ΔPP by tidal volume does not increase the accuracy of ΔPP to predict fluid responsiveness ^[11], similarly to what occurs after adjustment of ΔPP by DP in patients ventilated with $V_T < 8$ ml/Kg IBW ^[9]. In the present study, no significant differences were observed between the subgroups concerning $PEEP_{tot}$, P_{plat} , driving pressure and static compliance; a statistically significant difference was observed only for $\Delta PP/DP$ (Table 2): in both responders and nonresponders with $\Delta PP < 10\%$, ΔPP was much lower than in responders with $\Delta PP \geq 10\%$. There were no statistical differences in hemodynamic and ventilation parameters between responders and nonresponders with $\Delta PP < 10\%$ (Table 2). Adjustment of ΔPP by DP did not increase accuracy (Figure 1). In patients with decreased lung compliance (acute lung injury/ARDS), the impact of alveolar pressure on pleural pressure is even less pronounced; it is also not linear. The association of low tidal volumes with low alveolar compliance (high driving pressure) decreases the effect of positive pressure on venous return as well as myocardial contractility ^[19]. Huang *et al.* ^[11] have studied ΔPP as a predictor of responsiveness to

fluid challenge in 22 ARDS patients. Those authors reported an AUC = 0.76; sensitivity of 68% and specificity of 100% for a cut-off point of 11.8%. In our sample, only 10 patients had ARDS. Of these, 6 were nonresponders with $\Delta PP < 10\%$. The differences in terms of fluid responsiveness observed by us cannot be explained by differences in ventilatory mechanic parameters, since the groups were statistically similar in that regard.

Concerning hemodynamic parameters, there were no statistical differences between the groups. It should be noted, however, that 28 patients (75%) were using norepinephrine, which may mask hemodynamic impacts of mechanical ventilation [20].

Concerning diagnosis, except for one patient, all the individuals in the sample presented distributive shock. Among responders with $\Delta PP \geq 10\%$, 78% were in septic shock, a rate that is similar to that of nonresponders with $\Delta PP < 10\%$ (80%). In the 25 patients with septic shock, the accuracy of ΔPP to predict fluid responsiveness was higher (Figure 3). The group of responders with $\Delta PP < 10\%$ was the most heterogeneous concerning the underlying disease. However, the design of our study precludes any conclusions on the role of physiological changes related to the underlying disease in ΔPP and fluid responsiveness [21-23].

As suggested by this and previous studies [4,9-12], it is not possible to establish a single cut-off point for ΔPP . The interaction between pleural and intrathoracic pressures and the cardiovascular system is highly complex and has not been completely elucidated. In addition, it involves physiological aspects related to the underlying disease. Nevertheless, low ΔPP in patients ventilated with low tidal volumes is not a contraindication to fluid challenge, although it is known that the greater the ΔPP (with the exception of patients with right ventricle insufficiency) [24], the greater the probability of response. In the present study, all the patients except for one were responders with $\Delta PP \geq 10\%$.

Limitations

The major limitations of this study were a small sample size and the heterogeneity of diagnoses. The manual measurement of pulse pressure variation (using a cursor) has been previously employed [1], and there is not sufficient evidence to support an advantage of automatic measurements of pulse pressure variation.

Conclusion

Pulse pressure variation had limited value as a predictor of fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes. The most accurate Δpp cut-off point to identify fluid responsiveness was $\geq 10\%$. Although a universal cut-off point may not be determined, $\Delta pp \geq 10\%$ may be helpful to identify fluid responsiveness in patients in septic shock.

REFERENCES

1. MICHARD F; BOUSSAT S; CHEMLA D; ANGUEL N; MERCAT A; LECARPENTIER Y; RICHARD C; PINSKY MR; TEBOUL JL (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 162:134-138.
2. MICHARD F; TEBOUL JL (2000) Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. **Crit. Care Forum.**, 4:282-289.
3. MICHARD F; TEBOUL JL (2002) Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. **Chest**, 121:2000-2008.
4. DE BACKER D; HEENEN S; PIAGNERELLI M; KOCH M; VINCENT JL (2005) Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: Influence of tidal volume. **Intensive Care Med.**, 31:517-523.
5. REUTER DA; BAYERLEIN J; GOEPFERT MS; WEIS FC; KILGER E; LAMM P; GOETZ AE (2003) Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. **Intensive Care Med.** 29:476-480.
6. PINSKY MR; TEBOUL JL (2005) Assessment of indices of preload and volume responsiveness. **Curr. Opin. In. Crit. Care.** 11:235-239.
7. VINCENT JL. (2005) Assessment of fluid responsiveness. In: VINCENT JL (ed) **Intensive Care and Emergency Medicine: Annual update 2005**. Springer-verlag, Berlin, pp 285-343.

8. PINSKY MR; PAYEN D (2005) Functional Hemodynamic Monitoring. In: VINCENT JL (ed) **Intensive Care and Emergency Medicine**: Annual update 2005. Springer-Verlag, Berlin, pp 313-337.
9. VALLÉE F; RICHARD JC; MARI A; GALLAS T; ARSAC E; VERLAAN PS; CHOUSTERMANN B; SAMII K; GENESTAL M; FOURCADE O. (2009) Pulse pressure variations adjusted by alveolar driving pressure to assess fluid responsiveness. **Intensive Care Med.**, 35:1004-1010.
10. MULLER L; LOUART G; BOUSQUET PJ; CANDELA D; ZORIC L; de La COUSSAYE JE; JABER S; LEFRANT JY (2010) The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. **Intensive Care Med.**, 36:496-503.
11. HUANG CC; FU JY; HU HC; KAO KC; CHEN NH; HSIEH MJ; TSAI YH (2008) Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. **Critical Care Med.**, 36:2810-2816.
12. KIM HK; PINSKY M. (2008) Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. **Crit. Care Med.**, 36:2858-2862.
13. ROMAND JA; SHI W; PINSKY MR (1985) Cardiopulmonary effects of positive pressure ventilation during acute lung injury. **Chest**, 108:1041-1048.
14. JARDIN F; GENEVRAY B; BRUN-NEY D; BOURDARIAS JP (1985) Influence of the lung and chest wall compliances on transmission of the airway pressure to the pleural space in critical ill patients. **Chest**, 88:653-658.

15. FEIHL F; BROCCARD AF (2009) Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part I: basic concepts. **Intensive Care Med.**, 35:45-54.
16. FEIHL F; BROCCARD AF (2009) Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care. **Intensive Care Med.**, 35:45-54.
17. SESSLER CN; GOSNELL MS; GRAP MJ; BROPHY GM; O'NEAL PV; KEANE KA; TESORO EP; ELSWICK RK (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 166:1338-1344.
18. TEBOUL J; BESBES M; ANDRIVET P; AXLER O; DOUGUET D; ZELTER M; LEMAIRE F; BRUN-BUISSON C. (1992) Bedside index assessing the reliability of pulmonary artery occlusion pressure measurements during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. **J. Crit. Care.**, 7:22-29.
19. TALMOR D; SARGE T; MALHOTRA A; O'DONNELL CR; RITZ R; LISBON A; NOVACK V; LORING SH (2008) Mechanical ventilation guide by esophageal pressure in acute lung injury. **N. Engl. J. Med.**, 359:2095-2104.
20. NOUIRA S; ELATROUS S; DIMASSI S; BESBES L; BOUKEF R; MOHAMED B; ABROUG F (2005) Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. **Crit. Care Med.**, 33:2339-2343.
21. HORI T; YAGI S; IIDA T; TANIGUCHI K; YAMAGIWA K; YAMAMOTO C; HASEGAWA T; YAMAKADO K; KATO T; SAITO K; WANG L; TORII M; HORI Y; TAKEDA K; MARUYAMA K; UEMOTO S (2008) Optimal systemic hemodynamic stability for successful clinical outcomes after adult living-donor liver transplantation: Prospective observational study. **J. Gastroent. Hepatol.** 23(7 Pt 2):e170-e178.

22. BIAIS M; NOUETTE-GAULAIN K; COTTENCEAU V; REVEL P; SZTARK F (2008) Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. **Br J. Anaesth.**, 101:761-768.

23. GOUVÊA G; DIAZ R; AULER L; TOLEDO R; MARTINHO JM (2009) Evaluation of the pulse pressure variation index as a predictor of fluid responsiveness during orthotopic liver transplantation. **Br J. Anaesth.**, 103:238-243.

24. MAHJOURB Y; PILA C; FRIGGERI A; ZOGHEIB E; LOBJOIE E; TINTURIER F; GALY C; SLAMA M; DUPONT H. (2009) Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: False-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. **Crit Care Med.**, 37:2570-2575.

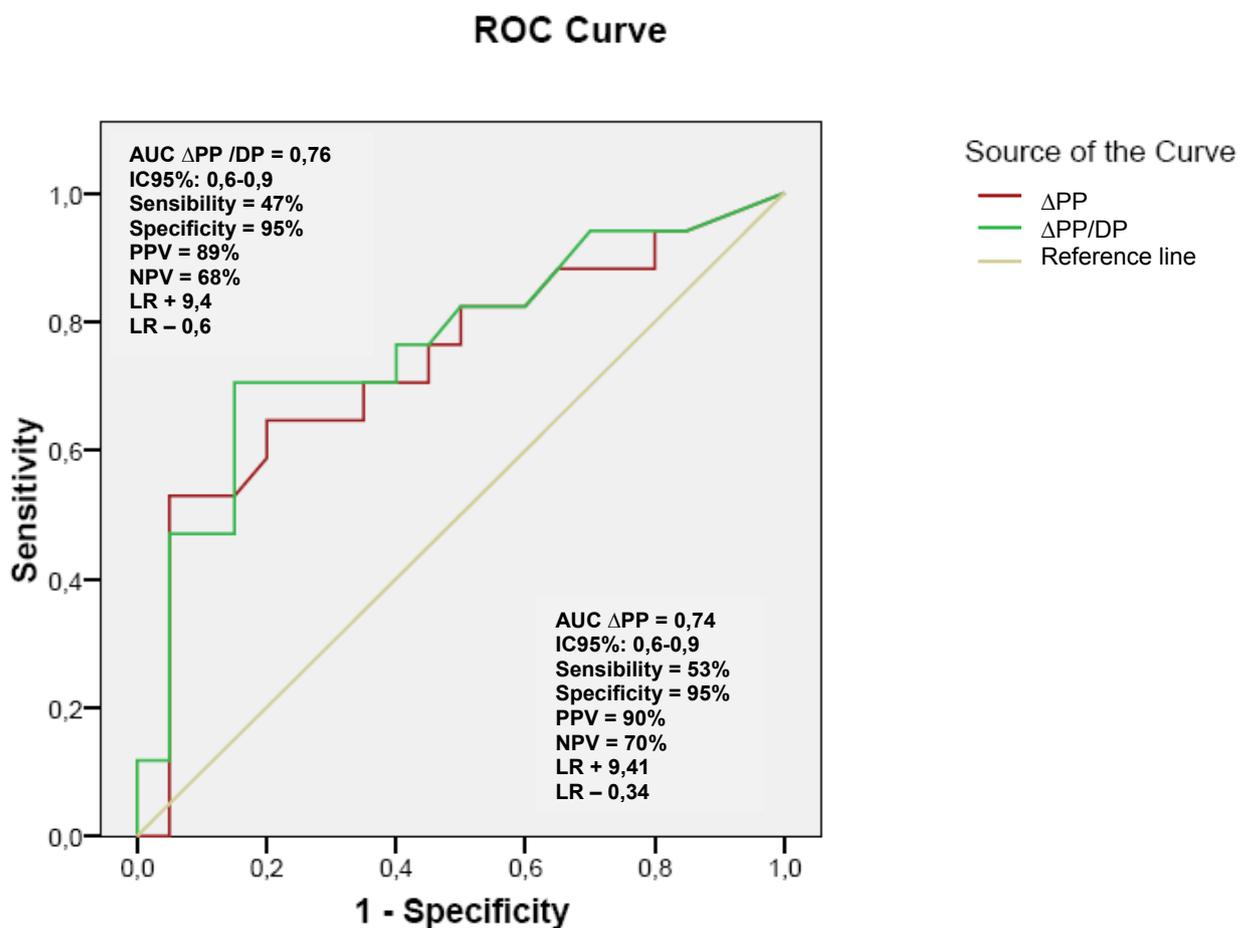


Figura 1 - ROC curves of Δ PP (cut-off value 10%) and Δ PP/DP (cut-off value 0,9) in patients ventilated with low tidal volumes.

AUC (ROC curve area); PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR +: positive likelihood ratio; LR -: negative likelihood ratio.

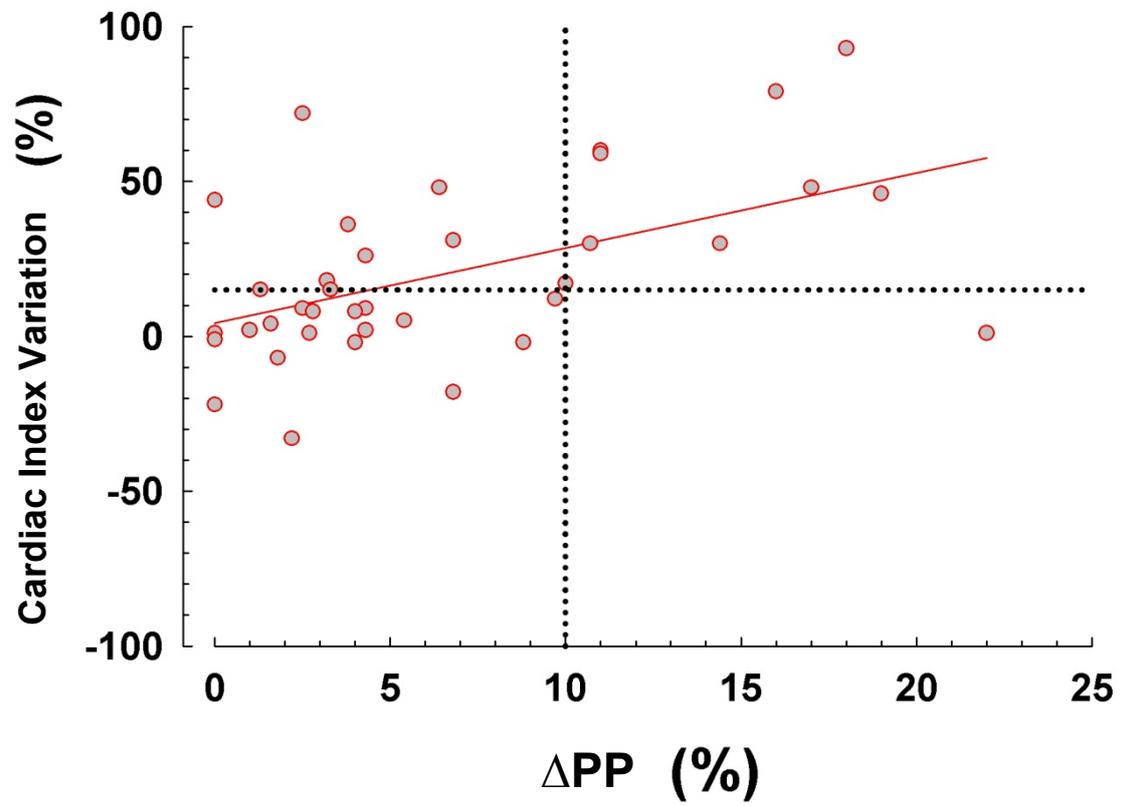


Figure 2 - Relation between ΔPP (%) and cardiac index variation (%). $R= 0,51$, $p<0,001$.

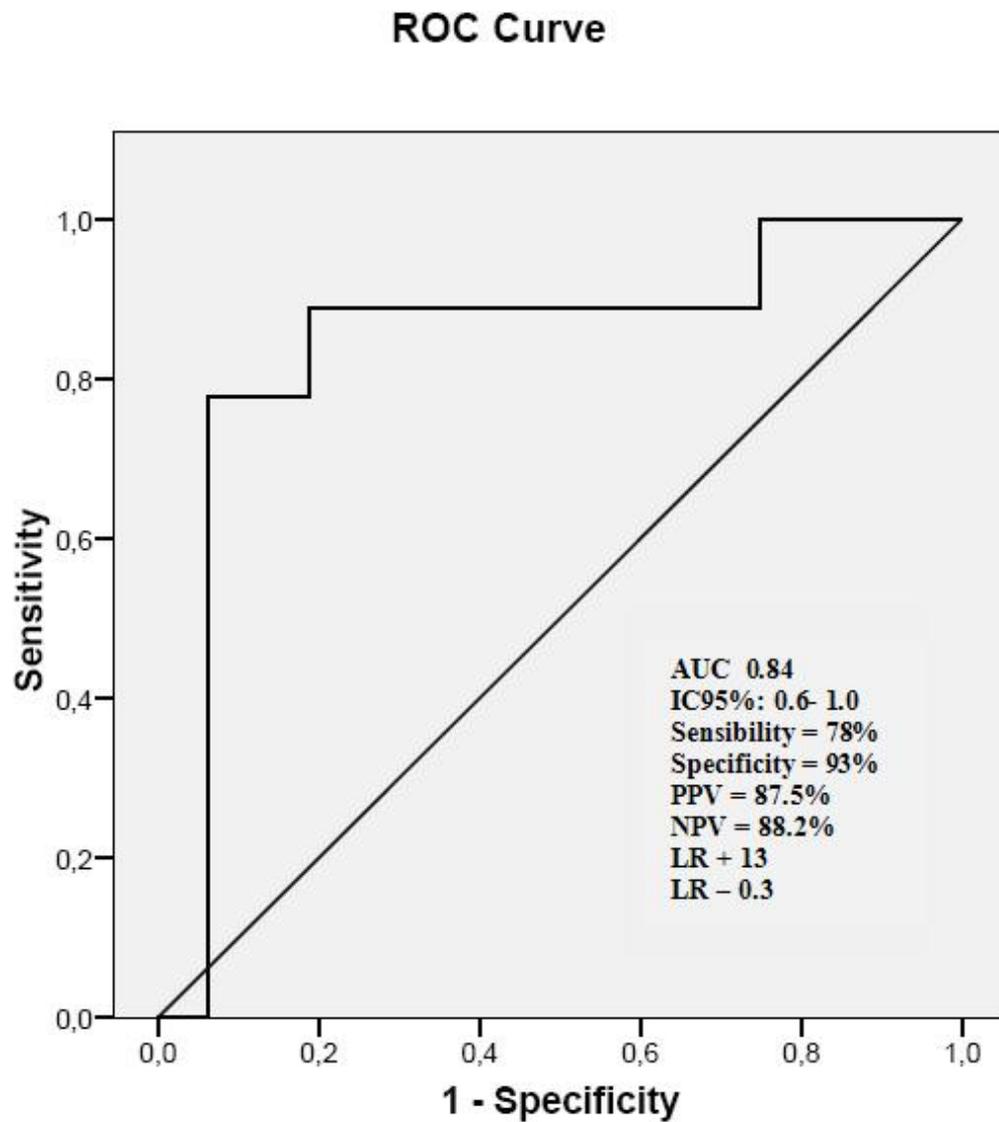


Figure 3 - ROC curve of Δ PP (cut-off value 10%) in septic shock patients ventilated with low tidal volumes.

AUC (ROC curve area); PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR +: positive likelihood ratio; LR -: negative likelihood ratio. (cut-off 10%)

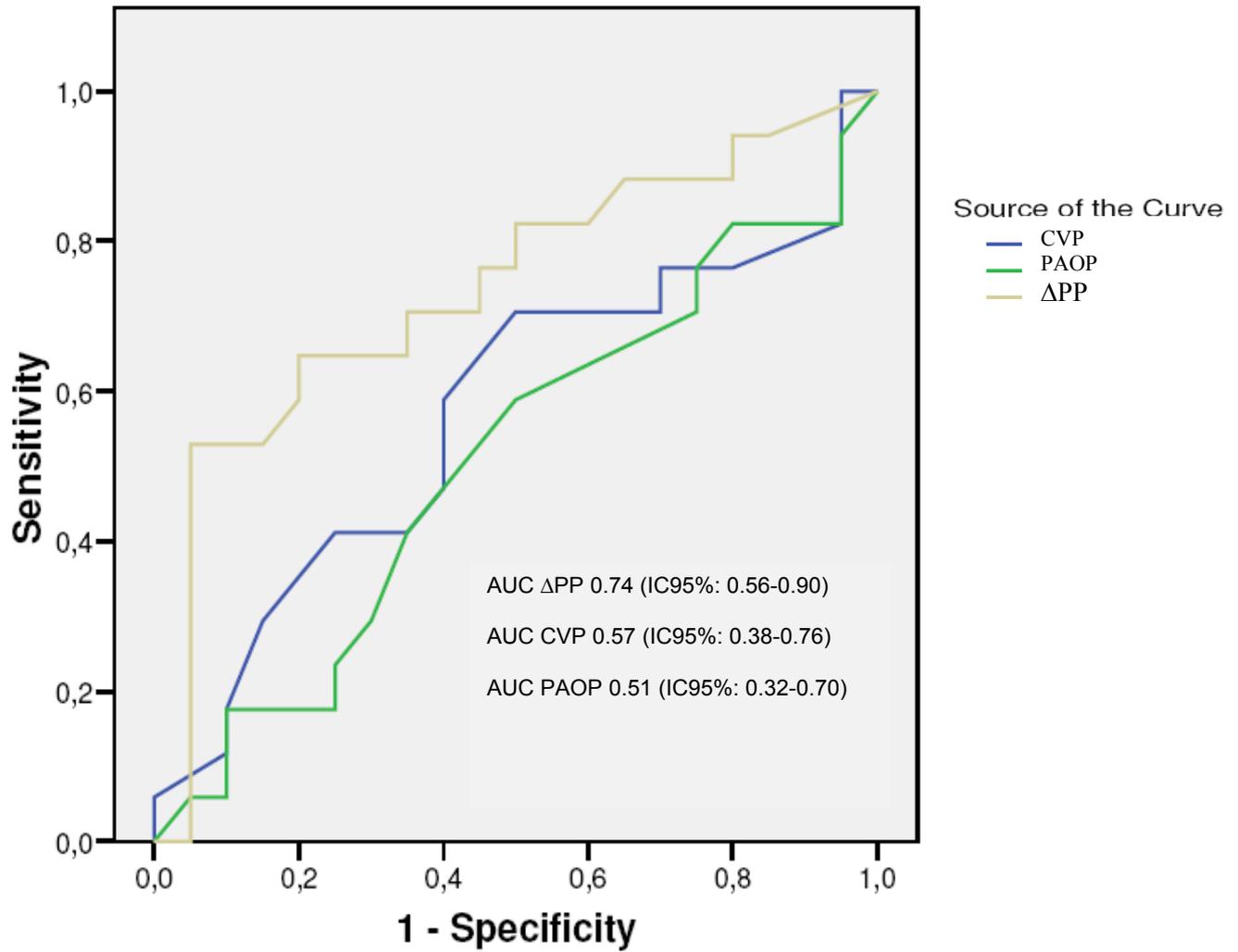


Figure 4 - ROC curve comparing Δ PP (cut-off value 10%) com CVP (central venous pressure) e PAOP (pulmonary arterial occlusion pressure).

AUC (ROC curve area)

Table 1 - Main Characteristics.

Variables	Statistics
Number	37
Age, year	54±17 (19-81)
Male sex (%)	20 (54%)
APACHE II	28± 8 (13-51)
Septic Shock (%)	25 (67.5%)
Liver Transplantation* (%)	7 (19%)
Acute Pancreatitis (%)	3 (8%)
Cardiogenic Shock (%)	1 (2.7%)
Aortic Surgery* (%)	1 (2.7%)
ARDS (%)	10 (27%)
Crystalloids (%)	35 (94.5%)
Colloids (%)	2 (5.5%)

Mean ± Standard deviation (minimum e maximum) or percentage.

*Immediate post-operative state.

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome

Table 2 - Baseline and after fluids hemodynamics and ventilatory measurements.

	Baseline	$\Delta PP \geq 10\%$		$\Delta PP < 10\%$		$\Delta PP < 10\%$		P
	(n=37)	$\Delta CI \geq 15\%$		$\Delta CI \geq 15\%$		$\Delta CI < 15\%$		
		(n=9)		(n=8)		(n=19)		
		baseline	after	baseline	After	baseline	after	
Age, years	54±17	60±16		52±15		52±18		0.59
APACHE II	28±8	29±5		27±5		28±10		0.71
V _T exp, ml/Kg	6.4±0.3	6.5±0.3		6.3±0.25		6.8±0.35		0.15
PEEP, cmH ₂ O	9±4	8±4		10±4		9±3		0.65
PPl. cmH ₂ O	22±6	20±7		22±5		22±7		0.82
DP	12.6±4	11.4±3.3		12±3.5		13.2±4.7		0.66
$\Delta PP/DP$	0.56±0.56	1.31±0.5		0.33±0.24		0.26±0.22		<0.05
Cst, cmH ₂ O	34±15	39±12		36±16		32±17		0.74
HR, bpm	100±25	108±26	104±22	107±30	106±23	92±22	90±20	0.34
MAP, mmHg	70±12	66±10	76±11	68±6	75±12	74±16	70±12	0.83
MPAP, mmHg	28±8	28±6	32±8	30±12	34±11	27±6	32±7	0.83
CVP, mmHg	11±5	13±6	14±6	13±6	18±7	11±5	16±7	0.75
PAOP, mmHg	14±5	13±5	17±6	14±6	19±6	14±5	16±6	0.64
$\Delta PP\%$	6.5±6	14±3	8±5	3±2	3±2	3±3	2±2	-
CI, L/min/m ²	3±0.9	2.1±0.5	3.6±1	3.3±1.7	4.6±3	3.4±1.3	3.5±1.3	0,21
SvO ₂ (%)	64.5±14	70±13	71±10	64±17	71±6	62±13	70±11	0.54
Lactate, mEq/L	4±3.7	4±3		4±4		4±5		0.93
VP, mcg/kg/min	0.37±0.52	0.48±0.33		0.62±0.93		0.22±0.3		0.26
IN, mcg/kg/min	0.75±1.4	0.48±0.96		0.92±1.7		0.84±1.5		0.86

Mean±SD.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; PEEP: end-expiratory pressure; V_{Texp} : expiratory tidal volume; Ppl: plato pressure; $\Delta PP/DP$: $\Delta pp/driving\ pressure\ index$; Cest: static complacence; HR: heart rate; MAP: median arterial pressure; MPAP: median pulmonary arterial pressure; CVP: central venous pressure, PAOP: pulmonary arterial occlusion pressure; ΔPP : pulse pressure variation; CI: cardiac index; SvO₂: O₂ mixed venous saturation; VP: vasopressor; IN: inotropic.

7 CONSIDERAÇÕES GERAIS

De acordo com os resultados obtidos neste estudo e nos estudos disponíveis na literatura, pode-se concluir que:

- Não se pode estipular um único ponto de corte para o ΔPP ;
- A variação da pressão de pulso tem valor limitado como preditor de resposta a desafio hídrico em pacientes ventilados com volumes correntes reduzidos;
- Um ΔPP baixo não contraindica o desafio hídrico;
- $\Delta PP \geq 10\%$ pode auxiliar na identificação de respondedores com choque séptico;
- Quanto maior a variação da pressão de pulso maior a probabilidade de resposta a volume, ou seja, todos os pacientes incluídos em nosso estudo, com exceção de um, foram respondedores quando o ΔPP foi $\geq 10\%$.

ANEXO

Ficha para coleta dos dados

VALIDADE DA VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO COMO PREDITOR DE RESPOSTA A DESAFIO HÍDRICO EM PACIENTES VENTILADOS COM VOLUMES CORRENTES REDUZIDOS. (GPPG 06-109)

NOME: _____ Prontuário: _____
 Idade: _____ Data Internação HCPA: _____ UTI: _____
 Altura: _____ Peso ideal: _____ VAC: _____ (___mL/Kg)
 Data da realização do estudo: _____
 Diagnóstico: _____
 Data do início do choque: _____
 Justificativa para o desafio hídrico: _____
 Tipo de solução: _____ Lactato: _____

	Pré-desafio hídrico	Pós-desafio hídrico
Modo VMI		
FiO2		
VAC exp		
PEEP total		
Ppico		
Pplatô		
FR		
DP		
FC		
PAM		
ΔPP		
PMP		
POAP		
PVC		
DC		
IC		
IS		
ITSVE		
ITSVD		
IRVS		
IRVP		
SvO2		
Vasopressor		
Inotrópico		

Ecocardiograma (___/___/___): _____
