

RAFAEL DE MORAES IANOTTI

Correlação do índice cardíaco e do volume sistólico indexado com os métodos da cinética da primeira passagem da salina hipertônica e pulsatilidade pulmonar, medidas por tomografia de impedância elétrica, durante testes dinâmicos de responsividade ao fluido em cirurgia de revascularização miocárdica: estudo fisiológico e diagnóstico



MEDICINA
USP

São Paulo

2025

RAFAEL DE MORAES IANOTTI

Correlação do índice cardíaco e do volume sistólico indexado com os métodos da cinética da primeira passagem da salina hipertônica e pulsatilidade pulmonar, medidas por tomografia de impedância elétrica, durante testes dinâmicos de responsividade ao fluido em cirurgia de revascularização miocárdica: estudo fisiológico e diagnóstico

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profª. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar
Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ianotti, Rafael de Moraes

Correlação do índice cardíaco e do volume sistólico indexado com os métodos da cinética da primeira passagem da salina hipertônica e pulsatilidade pulmonar, medidas por tomografia de impedância elétrica, durante testes dinâmicos de responsividade ao fluido em cirurgia de revascularização miocárdica : estudo fisiológico e diagnóstico / Rafael de Moraes Ianotti; Ludhmila Abrahão Hajjar, orientador; Marcelo Britto Passos Amato, coorientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Monitorização hemodinâmica 2.Termodiluição transpulmonar
3.Responsividade ao fluido 4.Variação do volume sistólico 5.Passive leg raising 6.Tomografia por impedância elétrica 7.Pulsatilidade pulmonar I.Hajjar, Ludhmila Abrahão, orient. II.Amato, Marcelo Britto Passos, coorient. III.Título

USP/FM/DBD-081/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Ianotti RM. Correlação do índice cardíaco e do volume sistólico indexado com os métodos da cinética da primeira passagem da salina hipertônica e pulsatilidade pulmonar, medidas por tomografia de impedância elétrica, durante testes dinâmicos de responsividade ao fluido em cirurgia de revascularização miocárdica: estudo fisiológico e diagnóstico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

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

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico este trabalho ...

À Deus, pela saúde e por guiar meu caminho.

Aos meus pais, Sueli e Faustino, pelo amor incondicional e por me ensinarem a ter sempre dedicação e resiliência na busca dos meus objetivos.

Aos meus avós (In memoriam) Eleotério, Ordália, Bernardo e Águida, saudades.

Ao meu irmão Marco e minha linda sobrinha Lara.

Aos meus familiares, por sempre terem uma palavra de carinho e incentivo toda vez que nos encontramos, em especial à minha prima Ana Mara, pelo apoio em minha formação profissional.

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, pela amizade que construímos ao longo de nossa trajetória profissional, por ser um exemplo de dedicação ao cuidado à vida e à ciência, além de ser uma fonte constante de inspiração para inúmeros profissionais. Agradeço profundamente pela confiança que em mim depositou.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato, pela sincera amizade, humildade e generosidade em compartilhar seu vasto e profundo conhecimento científico. Sou grato pela confiança em meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Eduardo Vieira Leite Costa, pelas ricas discussões sobre fisiologia e pelo conhecimento ímpar em análise de dados quantitativos. Agradeço imensamente pela valiosa contribuição, especialmente no que tange aos modelos lineares.

À Profa. Dra. Filomena R. B. Gomes Galas, pela oportunidade de realizar este estudo na UTI Cirúrgica do InCor - HCFMUSP, e por sua dedicação exemplar ao cuidado intensivo do paciente cirúrgico. Obrigado.

À Dra. Miyuki Nakamura, uma grande amiga, agradeço sinceramente pela ajuda na concepção do projeto, na viabilidade e execução inicial deste estudo.

À Dra. Lígia C. Cunha Câmara, pela amizade e imensurável contribuição durante a coleta de dados. Sua ajuda foi fundamental para a concretização deste estudo.

Ao Dr. Marcos Victor, pelas valiosas discussões sobre os métodos matemáticos e estatísticos utilizados na avaliação da salina hipertônica. Suas contribuições enriqueceram significativamente a análise deste estudo.

À Ma. Julia Tizue Fukushima, pelas discussões esclarecedoras e pela contribuição imprescindível no planejamento estatístico. Sua colaboração foi essencial.

Ao Prof. Dr. Luis Alberto Oliveira Dallan, Prof. Dr. José Augusto Ferreira Lisboa e Dr. Luis Roberto Palma Dallan, pela viabilização do protocolo de pesquisa, assim como a todos os residentes de Cirurgia Cardiovascular, que contribuíram diretamente para a monitorização hemodinâmica realizada no centro cirúrgico.

À Dra. Maria Ignez Zanetti Feltrim, ex-diretora técnica do Serviço de Fisioterapia do InCor - HCFMUSP, por todo o aprendizado técnico e pela orientação ao longo da minha trajetória profissional.

À Dra. Emilia Nozawa, ex-chefe do Serviço de Fisioterapia do InCor - HCFMUSP, pela sincera amizade e inúmeras conversas, sempre recheadas de conselhos e palavras de incentivo e motivação. Muito obrigado por todo o apoio.

Um agradecimento especial à Vera R. de Moraes Coimbra, atual chefe do Serviço de Fisioterapia do InCor - HCFMUSP. Agradeço por sempre se mostrar disponível quando precisei, por acreditar em meu trabalho e por comemorar comigo cada pequena conquista.

Aos fisioterapeutas e amigos do Serviço de Fisioterapia do InCor, em especial aos da UTI Cirúrgica II, Amanda Castro Coelho e Renato André Yu, meu sincero agradecimento por me apoiarem nos momentos difíceis durante a execução do protocolo. Sem a ajuda de vocês, este estudo não teria sido possível.

À toda equipe médica e de enfermagem da UTI Cirúrgica II, pela imensa colaboração na monitorização hemodinâmica e na coleta de exames laboratoriais. Vocês são profissionais exemplares, e sou grato por sua competência e dedicação.

Aos amigos do Laboratório de Investigação Médica (LIM-09) da FMUSP, por me acolherem nos momentos em que precisei. Vocês são uma constante fonte de inspiração. Um abraço especial à Dra. Susimeire Gomes, Neide e às doutorandas Jade e Ana Carolina.

À Dra. Kelly C. O. Abud e à Dra. Fátima Kyoko Hayashi, atuais diretora técnica e gestora do Núcleo de Ensino do Serviço de Fisioterapia do InCor - HCFMUSP, muito obrigado pela amizade e pelos valiosos momentos de conversa, motivação e apoio.

A todos que, direta ou indiretamente, participaram deste capítulo da minha trajetória profissional e, por fim, a cada paciente que concordou em participar deste estudo, expresso minha profunda gratidão.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.

Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP - Parte IV (VANCOUVER).

Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro (Coordenadora), Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento e Suely Campos Cardoso; 3. ed. rev. ampl. mod. -- São Paulo: SIBI/USP, 2016. 100p. : il. -- (caderno de estudos; 9).

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

RESUMO

Ianotti RM. Correlação do índice cardíaco e do volume sistólico indexado com os métodos da cinética da primeira passagem da salina hipertônica e pulsatilidade pulmonar, medidas por tomografia de impedância elétrica, durante testes dinâmicos de responsividade ao fluido em cirurgia de revascularização miocárdica: estudo fisiológico e diagnóstico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Introdução: A monitorização do volume sistólico indexado (VSI) por termodiluição transpulmonar (TDTP) é um método confiável para avaliar a responsividade ao fluido. A tomografia por impedância elétrica (EIT) é capaz de medir, além da perfusão pulmonar (pelo método da primeira passagem da salina hipertônica - ΔZ_{SH}), as variações cíclicas na pulsatilidade pulmonar (ΔZ_{sys}) causadas pela distensão sistólica das paredes dos vasos pulmonares. **Objetivos:** Avaliar se há uma associação linear entre a ΔZ_{SH} e o índice cardíaco (IC), bem como entre a ΔZ_{sys} e o VSI, durante testes dinâmicos de responsividade ao fluido. **Métodos:** Todos os pacientes foram submetidos ao aumento da PEEP (PEEP_A), definido como um aumento da PEEP basal em 5 cmH₂O acima da pressão média das vias aéreas, ao *passive leg raising* (PLR), de acordo com a técnica padronizada, e a infusão de 500 mL de Ringer lactato (RL). A ordem do PEEP_A e do PLR foi randomizada, e medidas basais foram realizadas antes de cada intervenção, garantindo um período adequado de *washout*. Os dados hemodinâmicos foram obtidos pela TPTD, e os dados da TIE incluíram o inverso da integral da área obtida pela curva da salina hipertônica da gama pulmonar (ΔZ_{SHL}) e a ΔZ_{sys} que foi normalizada pela variação da impedância elétrica do volume corrente (ΔZ_{sysN}). A responsividade ao fluido foi definida como o aumento do volume sistólico > 15% após o desafio de fluido. **Resultados:** Foram incluídos 28 pacientes (168 medidas). O coeficiente de correlação e a taxa de concordância entre ΔZ_{SHL} e o IC foram de 0,73 (IC95% 0,64-0,80, p < 0,001; R² = 0,53) e 82%, respectivamente. Entre ΔZ_{sysN} e o VSI, esses valores foram de 0,82 (IC95% 0,76-0,87, p < 0,001; R² = 0,67) e 92%, respectivamente. Desses, 23 pacientes foram responsivos ao fluido, sendo a variação do volume sistólico (VVS) o melhor preditor específico antes do PEEP_A (AUC = 0,93), do PLR (AUC = 0,88) e do RL (AUC = 0,95), com valores de corte variando de 13% a 16%. A ΔZ_{SHL} apresentou baixa capacidade preditiva em todas as intervenções, enquanto a ΔZ_{sysN} mostrou performance moderada e sensível após o PLR (AUC = 0,81) e excelente, sensível e específica após o RL (AUC = 0,94), com valores de corte > 12%

e 14%, respectivamente. **Conclusões:** As alterações entre ΔZ_{sysN} e o VSI demonstraram uma associação mais forte e uma taxa de concordância superior às alterações entre ΔZ_{SHL} e o IC. A ΔZ_{SHL} não apresentou capacidade preditiva ou de classificação para responsividade ao fluido. A VVS foi um preditor excelente e específico; a ΔZ_{sysN} foi um preditor sensível apenas durante o PLR e, ambas as medidas, classificaram com precisão os pacientes após a infusão de fluido. A ΔZ_{sysN} , uma medida completamente não invasiva, poderia ser utilizada como substituto do volume sistólico indexado na prática clínica.

Registro do Estudo: *ClinicalTrials.gov (NCT04362033).*

Palavras-chave: Monitorização hemodinâmica, Termodiluição transpulmonar, Responsividade ao fluido, Variação do volume sistólico, Passive leg raising, Tomografia por impedância elétrica, Pulsatilidade pulmonar.

ABSTRACT

Ianotti RM. Correlation of cardiac index and indexed stroke volume with methods of first-pass kinetics of hypertonic saline and pulmonary pulsatility, measured by electrical impedance tomography, during dynamic fluid responsiveness testing in coronary artery bypass surgery: physiological, and diagnostic study [thesis]. Sao Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo; 2025.

Background: Monitoring the indexed stroke volume (SV) through transpulmonary thermodilution (TPTD) is a reliable method for assessing fluid responsiveness. Electrical impedance tomography (EIT) can measure, in addition to pulmonary perfusion (using the first-pass hypertonic saline method - ΔZ_{SH}), cyclical variations in pulmonary pulsatility (ΔZ_{sys}) caused by the systolic distension of pulmonary vessel walls. **Objectives:** To evaluate whether there is a linear association between ΔZ_{SH} and cardiac index (CI) and between ΔZ_{sys} and stroke volume index (SVI) during dynamic fluid responsiveness testing. **Methods:** All patients underwent an increase in positive end-expiratory pressure (PEEP) ($PEEP_A$), defined as an increase in baseline PEEP by 5 cmH₂O above the mean airway pressure, passive leg raising (PLR) according to the standardized technique, and a 500 mL fluid challenge with Ringer's lactate infusion (RL). The order of $PEEP_A$ and PLR was randomized, and baseline measurements were performed before each intervention, ensuring an adequate washout period. Hemodynamic data were obtained using TPTD, and the data from EIT included the inverse of the area integral obtained from the hypertonic saline curve of the pulmonary gamma (ΔZ_{SHL}), and the ΔZ_{sys} was normalized by the variation in electrical impedance of tidal volume (ΔZ_{sysN}). Fluid responsiveness was defined as an increase in stroke volume > 15% after the fluid challenge. **Results:** A total of 28 patients (168 measurements) were included. The correlation coefficient and concordance rate between ΔZ_{SHL} and CI were 0.73 (95% CI 0.64-0.80, $p < 0.001$; $R^2 = 0.53$) and 82%, respectively. Between ΔZ_{sysN} and SVI, these values were 0.82 (95% CI 0.76-0.87, $p < 0.001$; $R^2 = 0.67$) and 92%, respectively. Of these, 23 patients were fluid-responsive, with stroke volume variation (SVV) being the best specific predictor before $PEEP_A$ (AUC = 0.93), PLR (AUC = 0.88), and RL (AUC = 0.95), with cutoff values ranging from 13% to 16%. ΔZ_{SHL} showed low predictive capacity in all interventions. At the same time, ΔZ_{sysN} demonstrated moderate and sensitive performance after PLR (AUC = 0.81) and excellent, sensitive, and specific performance after RL (AUC = 0.94), with cutoff values > 12% and 14%, respectively. **Conclusions:** The changes between ΔZ_{sysN} and SVI demonstrated a stronger

association and a higher concordance rate than those between ΔZ_{SHL} and CI. ΔZ_{SHL} did not show predictive or classification capacity for fluid responsiveness. SVV was an excellent and specific predictor; ΔZ_{sysN} was a sensitive predictor only during PLR, and both measures accurately classified patients after fluid infusion. ΔZ_{sysN} , a completely non-invasive measure, could be used as a substitute for indexed stroke volume in clinical practice.

Study Registration: *ClinicalTrials.gov (NCT04362033).*

Keywords: Hemodynamic monitoring, Transpulmonary thermodilution, Fluid responsiveness, Stroke volume variation, Passive leg raising, Electrical impedance tomography, Lung pulsatility.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Método de TDTP para aferição do débito cardíaco	2
Figura 2 - Curva de Frank-Starling e variação do volume sistólico	4
Figura 3 - Funcionamento da tomografia de impedância elétrica	5
Figura 4 - Variação da impedância elétrica da ventilação em um ciclo ventilatório	6
Figura 5 - Perfusão e pulsatilidade pulmonar obtidas pela TIE <i>Enlight</i> [®]	7
Figura 6 - Descrição da sequência e ações para a realização do protocolo	28
Figura 7 - Monitorização pelo sistema <i>VolumeView</i> [®] e Plataforma Clínica <i>EVI000</i> [®]	29
Figura 8 - Eixo flebotático em relação a posição corporal do paciente	30
Figura 9 - Interface da Plataforma <i>EVI000</i> [®] com o sistema <i>VolumeView</i> [®]	31
Figura 10 - Monitorização pela TIE <i>Enlight</i> [®]	32
Figura 11 - Ferramenta de perfusão pulmonar da TIE <i>Enlight</i> [®]	32
Figura 12 - Exemplo do arquivo <i>image</i> de um paciente do grupo PLR	33
Figura 13 - Cinética da primeira passagem da salina hipertônica (SH)	34
Figura 14 - Método de análise da cinética da primeira passagem da SH	34
Figura 15 - Exemplo dos arquivos <i>image</i> e <i>pulsatility</i> de um paciente do grupo PLR	35
Figura 16 - Método de análise da pulsatilidade da TIE <i>Enlight</i> [®]	36
Figura 17 - Diagrama de fluxo do estudo	42
Figura 18 - Mudanças do IC e da ΔZ_{SHL} ao longo dos seis tempos estudados	50
Figura 19 - Mudanças do VSI e da ΔZ_{sysN} ao longo dos seis tempos estudados	51
Figura 20 - Correlação de medidas repetidas entre IC vs. ΔZ_{SHL} e entre VSI vs. ΔZ_{sysN} ao longo dos seis tempos estudados	54
Figura 21 - Modelo linear múltiplo sem <i>Offset</i> entre IC vs. ΔZ_{SHL} e entre VSI vs. ΔZ_{sysN} ao longo dos seis tempos estudados	55
Figura 22 - Modelo linear de efeito misto entre IC vs. ΔZ_{SHL} e entre VSI vs. ΔZ_{sysN} ao longo dos seis tempos estudados	56
Figura 23 - Correlação de medidas repetidas e modelo linear múltiplo sem <i>Offset</i> entre VSI vs. ΔZ_{sysN} considerando os tempos B3 e RL	60
Figura 24 - Avaliação da taxa de concordância entre IC vs. ΔZ_{SHL} ao longo dos seis tempos estudados	62
Figura 25 - Avaliação da taxa de concordância entre VSI vs. ΔZ_{sysN} ao longo dos seis tempos estudados	63

Figura 26 - Curva de características de operação do receptor (ROC)	72
Figura 27 - Mudança no sódio plasmático entre o início e o final do protocolo	74
Figura 28 - Mudanças da ΔZ_{VCND} e ΔZ_{VCD} após a $PEEP_A$ e o PLR	84
Figura 29 - Distribuição da ventilação e perfusão nas regiões pulmonares não dependentes e dependentes ao longo dos seis tempos estudados	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Associação entre o débito cardíaco medido por CAP e TDTP	11
Tabela 2 - Parâmetros hemodinâmicos, equações e valores de referência das medidas obtidas pelo sistema <i>VolumeView</i> [®]	13
Tabela 3 - Características da curva de operação do receptor entre três dispositivos de análise da VVS no pós-operatório de cirurgia cardíaca	16
Tabela 4 - Estudos experimentais em animais com o método da primeira passagem da SH para avaliação da perfusão pulmonar	19
Tabela 5 - Estudos clínicos com o método da primeira passagem da SH para avaliação da relação ventilação-perfusão (V'/Q')	20
Tabela 6 - Comparação entre o VS medido por diferentes métodos com a pulsatilidade medida pela TIE	22
Tabela 7 - Dados demográficos e características clínicas pré-operatórias	43
Tabela 8 - Características clínicas, exames laboratoriais do pós-operatório imediato e tempo de internação	45
Tabela 9 - Análise das principais variáveis hemodinâmicas obtidas pela TDTP e TIE ao longo dos seis tempos estudados	49
Tabela 10 - Análise da correlação de medidas repetidas, modelo linear múltiplo sem <i>Offset</i> e modelo linear de efeito misto entre as variáveis obtidas pela TIE e TDTP ao longo dos seis tempos estudados	53
Tabela 11 - Análise da correlação de medidas repetidas e modelo linear múltiplo sem <i>Offset</i> entre as variáveis obtidas pela TIE e TDTP considerando cada basal e sua respectiva intervenção	59
Tabela 12 - Mudança nas variáveis hemodinâmicas e da TIE, entre os pacientes responsivos e não responsivos ao fluido, induzida pela PEEP _A	65
Tabela 13 - Mudança nas variáveis hemodinâmicas e da TIE, entre os pacientes responsivos e não responsivos ao fluido, induzida pelo PLR	66
Tabela 14 - Mudança nas variáveis hemodinâmicas e da TIE, entre os pacientes responsivos e não responsivos ao fluido, induzida pela RL	68
Tabela 15 - Desempenho das mudanças induzidas pela PEEP _A , PLR e após RL obtidas pela curva de características de operação do receptor (ROC)	71
Tabela 16 - Mudança na concentração de sódio plasmático total e nas diferentes concentrações	

de salina hipertônica utilizadas	73
Tabela 17 - Análise das demais variáveis hemodinâmicas e do débito cardíaco ao longo dos seis tempos estudados	77
Tabela 18 - Análise das demais variáveis hemodinâmicas indexadas e volumétricas obtidas por TDTP ao longo dos seis tempos estudados	82
Tabela 19 - Mudanças na variação de impedância da ventilação pulmonar global, da ventilação pulmonar regional e da porcentagem de ventilação e perfusão regionais obtidas pela TIE ao longo dos seis tempos estudados	87
Tabela 20 - Análise das variáveis de mecânica ventilatória obtidas pela TIE ao longo dos seis tempos estudados	90
Tabela 21 - Análise das variáveis obtidas pela da gasometria arterial, gasometria venosa, lactato arterial e cloro no início e no final do protocolo	92

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

μg	microgramas
ΔPEEP_A	variação do aumento da PEEP
ΔT	variação de temperatura
ΔZ	variação de impedância elétrica
ΔZ_{SHR}	variação de impedância elétrica da salina hipertônica na gama global
ΔZ_{SHL}	variação de impedância elétrica da salina hipertônica na gama pulmonar
ΔZ_{sys}	variação de impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar
$\Delta Z_{\text{sys}N}$	variação de impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar normalizada
ΔZ_{VC}	variação de impedância elétrica global da ventilação
ΔZ_{VCD}	variação da impedância elétrica da ventilação na região pulmonar dependente
ΔZ_{VCND}	variação da impedância elétrica da ventilação na região pulmonar não dependente
$^{\circ}$	graus
$^{\circ}\text{C}$	graus Celcius
AD	átrio direito
APEV	água pulmonar extravascular
ASC	área de superfície corpórea
AUC	<i>area under the curve</i> (área abaixo da curva ROC)
BIC	concentração de bicarbonato no plasma sanguíneo
CAP	cateter de artéria pulmonar
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC	circulação extracorpórea
cm	centímetros
cmH ₂ O	centímetros de água
Csr	complacência do sistema respiratório
CT	<i>compute tomography</i> (tomografia computadorizada)
CVC	cateter venoso central
DAV	dispositivo de assistência ventricular
DC	débito cardíaco
DP	desvio padrão

DP_D	distribuição da perfusão pulmonar da região dependente
DP_{ND}	distribuição da perfusão pulmonar da região não dependente
D_{St}	<i>downslope time</i> (tempo de descida)
DV_D	distribuição da ventilação na região pulmonar dependente
DV_{ND}	distribuição da ventilação na região pulmonar não dependente
ECG	eletrocardiograma
EELZ	<i>end-expiratory lung impedance</i> (impedância pulmonar no final da expiração)
EIT	<i>electrical impedance tomography</i> (tomografia de impedância elétrica)
EM	espaço morto
f	frequência respiratória
FC	frequência cardíaca
FEG	fração de ejeção global
FeVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FiO₂	fração inspirada de oxigênio
RF	responsivo ao fluido
NRF	não responsivo ao fluido
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIA	hipertensão intra-abdominal
Hz	Hertz
IAEP	índice de água extravascular pulmonar
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC95%	intervalo de confiança de 95%
IDFG	índice do volume diastólico final global
IFC	índice de função cardíaca
IMC	índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
iNO	óxido nítrico inalatório
IPVP	índice de permeabilidade vascular pulmonar
IR	insuficiência renal
irpm	incursões respiratórias por minuto
IRVS	índice da resistência vascular sistêmica
ISIT	índice do volume de sangue intratorácico
IVS	índice do volume sistólico

Kg	quilogramas
KHz	quilohertz
L/min	litros por minuto
LR +	<i>positive likelihood ratio</i> (razão de verossimilhança positiva)
LR -	<i>negative likelihood ratio</i> (razão de verossimilhança negativa)
Ω.cm	Ohm por centímetro
m²	metro quadrado
mA	miliamperes
mg	miligramas
min	minuto
mL	mililitros
mL/Kg	mililitros por quilograma
n	número de elementos da amostra
NaCl	cloreto de sódio
p	probabilidade de significância estatística
PaCO₂	pressão parcial do dióxido de carbono no sangue arterial
PaO₂	pressão parcial do oxigênio no sangue arterial
PaO₂/FiO₂	razão entre a PaO ₂ e a FiO ₂
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAP	pressão de artéria pulmonar
PAPm	pressão de artéria pulmonar média
PAS	pressão arterial sistólica
PCP	peso corpóreo previsto
PCR	parada cardiorrespiratória
P_{driving}	<i>driving pressure</i> (pressão de distensão)
PEEP	<i>positive end-expiratory pressure</i> (pressão positiva no final da expiração)
PEEP_A	aumento da PEEP em 5 cmH ₂ O acima da PmVA
PET	<i>positron emission tomography</i> (tomografia computadorizada por emissão de pósitrons)
pH	potencial hidrogeniônico
PIA	pressão intra-abdominal
PLR	<i>passive leg raising</i> (elevação passiva das pernas)

PmVA	pressão média de via aérea
POAP	pressão de oclusão da artéria pulmonar
PPlat	pressão de platô
PS	Pressão de Suporte
PVC	pressão venosa ventral
PvCO₂	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso
PvO₂	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
Q'	perfusão pulmonar
r	coeficiente de correlação
R²	coeficiente de determinação
RL	infusão de 500 mL de Ringer lactato
RM	revascularização miocárdica
ROC	<i>receiver operating characteristics curve</i> (curva de características de operação do receptor)
ROI	<i>region of interest</i> (região de interesse)
RVS	resistência vascular sistêmica
SaO₂	saturação de oxigênio da hemoglobina no sangue arterial
SAPS III	<i>Simplified Acute Physiology Score III</i> (Escore de Fisiologia Aguda Simplificada III)
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
seg	segundo
SH	salina hipertônica
SPECT	<i>single photon emission compute tomography</i> (tomografia computadorizada por emissão de fóton único)
SvO₂	saturação de oxigênio da hemoglobina no sangue venoso
T	temperatura
TC	taxa de concordância
TCL	taxa de concordância liberal
TCR	taxa de concordância restritiva
TCLE	termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDTP	termodiluição transpulmonar
TIE	tomografia de impedância elétrica

T_{insp}	tempo inspiratório
U.A.	unidades arbitrárias
UTI	unidade de Terapia Intensiva
V'	ventilação pulmonar
V'/Q'	relação ventilação/perfusão
VC	volume corrente
VD	ventrículo direito
VDFG	volume diastólico final global
VE	ventrículo esquerdo
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
VS	volume sistólico
vs.	<i>versus</i>
VSIT	volume de sangue intratorácico
VS_{max}	volume sistólico máximo
VS_{média}	média do volume sistólico
VS_{min}	volume sistólico mínimo
VTIT	volume termal intratorácico
VTP	volume termal pulmonar
VVS	variação do volume sistólico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	8
2.1 Objetivo primário	9
2.2 Objetivos secundários	9
3. REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1 Termodiluição transpulmonar	11
3.2 Responsividade ao fluido	12
3.3 Tomografia de impedância elétrica: perfusão e pulsatilidade	18
4. MÉTODOS	23
4.1 Aspectos éticos	24
4.2 Local do estudo	24
4.3 Desenho do estudo	24
4.4 Pacientes	24
4.4.1 Critérios de inclusão no período pré-operatório	25
4.4.2 Critérios de exclusão no período pós-operatório imediato	25
4.5 Estratégia para execução do protocolo	25
4.6 Protocolo	26
4.6.1 Dados demográficos e características clínicas	27
4.6.2 Aquisição dos dados hemodinâmicos e obtidos pela TDTP	27
4.6.3 Aquisição dos dados obtidos pela TIE	31
4.6.4 Aquisição dos dados laboratoriais	37
4.7 Randomização	37
4.8 Cálculo da amostra	37
4.9 Análise estatística	38
5. RESULTADOS	41
5.1 Análise das variáveis demográficas e clínicas	42
5.2 Análise ao longo dos seis tempos estudados	46
5.2.1 Análise das variáveis obtidas pela TDTP	46
5.2.1.1 Índice cardíaco	46
5.2.1.2 Volume sistólico	46
5.2.1.3 Volume sistólico indexado	47
5.2.1.4 Variação do volume sistólico	47

5.2.2	Análise das variáveis obtidas pela TIE	48
5.2.2.1	Variação da impedância elétrica da SH na gama pulmonar (ΔZ_{SHL})	48
5.2.2.2	Variação da impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar normalizada (ΔZ_{sysN})	48
5.3	Análise da associação entre as variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} e VSI vs. ΔZ_{sysN}	52
5.3.1	Considerando os seis tempos estudados	52
5.3.2	Considerando cada tempo basal e sua respectiva intervenção	57
5.3.2.1	Entre os tempos B1 e PEEP _A	57
5.3.2.2	Entre os tempos B2 e PLR	57
5.3.2.3	Entre os tempos B3 e RL	57
5.4	Análise da taxa de concordância ao longo dos seis tempos estudados	61
5.5	Análise da responsividade ao fluido	61
5.5.1	Mudanças nas variáveis ΔVS , VVS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} induzidas pela PEEP _A	61
5.5.2	Mudanças nas variáveis ΔVS , VVS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} induzidas pelo PLR	65
5.5.3	Mudanças nas variáveis VVS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} induzidas pelo RL	66
5.5.4	Curva de características de operação do receptor (ROC)	68
5.5.4.1	Habilidade da ΔVS , VVS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} induzidas pela PEEP _A em predizer a RF .	68
5.5.4.2	Habilidade da ΔVS , VVS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} induzidas pelo PLR em predizer a RF	69
5.5.4.3	Habilidade da VVS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} induzidas pela RL em predizer a RF	69
5.6	Análise do sódio plasmático	73
5.7	Análises das demais variáveis hemodinâmicas e obtidas pela TDTP	74
5.7.1	Frequência cardíaca	74
5.7.2	Pressão arterial sistólica	75
5.7.3	Pressão arterial diastólica	75
5.7.4	Pressão arterial média	76
5.7.5	Débito Cardíaco	76
5.7.6	Pressão venosa central	76
5.7.7	Resistência vascular sistêmica indexada	78
5.7.8	Índice do volume diastólico final global	78
5.7.9	Índice do volume de sangue intratorácico	79
5.7.10	Índice de água pulmonar extravascular	79
5.7.11	Índice de permeabilidade vascular pulmonar	79
5.7.12	Fração de ejeção global	80
5.7.13	Índice de Função cardíaca	80
5.8	Demais variáveis obtidas pela TIE	83

5.8.1	Variação da impedância elétrica da ventilação global (ΔZ_{VC})	83
5.8.2	Mudança da ΔZ_{VC} na região pulmonar não dependente (ΔZ_{VCND})	83
5.8.3	Mudança da ΔZ_{VC} na região pulmonar dependente (ΔZ_{VCD})	84
5.8.4	Distribuição da ventilação na região pulmonar não dependente (DV_{ND})	85
5.8.5	Distribuição da ventilação na região pulmonar dependente (DV_D)	85
5.8.6	Distribuição da perfusão na região pulmonar não dependente (DP_{ND})	86
5.8.7	Distribuição da perfusão na região pulmonar dependente (DP_D)	86
5.8.8	Pressão de platô	88
5.8.9	Pressão de distensão ($P_{driving}$)	88
5.8.10	Complacência do sistema respiratório	89
5.9	Variáveis obtidas pela gasometria arterial e gasometria venosa	90
5.9.1	Potencial hidrogeniônico (pH)	90
5.9.2	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue	90
5.9.3	Pressão parcial de oxigênio no sangue	91
5.9.4	Saturação de oxigênio da hemoglobina	91
5.9.5	Relação entre a PaO_2 e a fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2)	91
5.9.6	Bicarbonato plasmático	91
5.9.7	Lactato plasmático arterial	91
5.9.8	Cloro plasmático arterial	92
6.	DISCUSSÃO	93
7.	CONCLUSÕES	103
	REFERÊNCIAS	106
	ANEXOS	114

1. INTRODUÇÃO

A monitorização hemodinâmica é de extrema importância no cuidado de pacientes com alto risco cirúrgico. Além de fornecer suporte para o diagnóstico das alterações hemodinâmicas, auxilia na avaliação da eficácia e possíveis efeitos adversos das intervenções terapêuticas, como a terapia de reposição de fluidos.⁽¹⁾

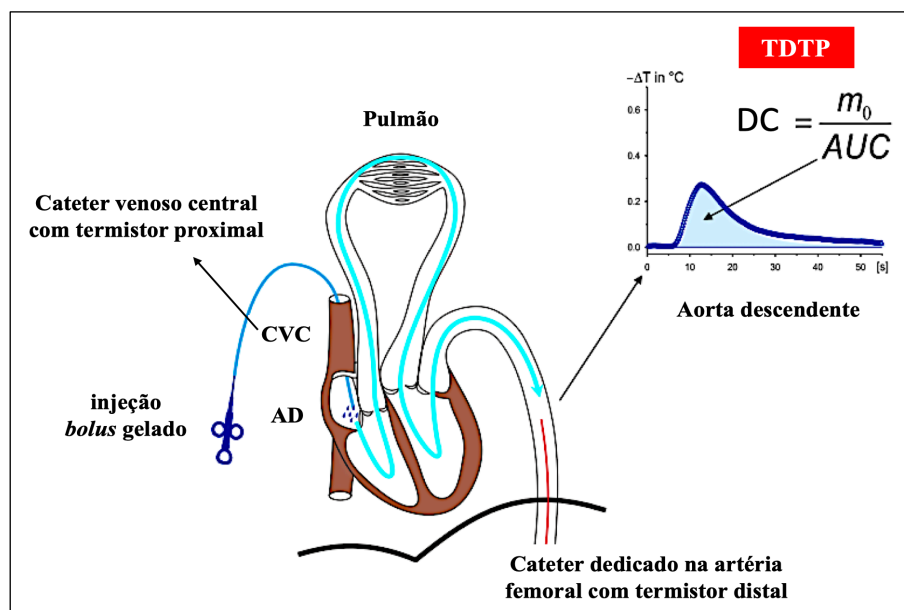
O cateter de artéria pulmonar (CAP) ainda é considerado o padrão ouro, tendo como especificidades, a monitorização da pressão de artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), fração de ejeção do ventrículo direito (VD), além de variáveis referentes à oxigenação tecidual.^(2,3) Nos últimos anos, o uso do CAP tem diminuído devido ao surgimento de novas tecnologias menos invasivas mais e de mais fácil acesso e manuseio, que permitem análises em tempo real. Estudos randomizados têm demonstrado que o uso do CAP, quando comparado à terapia padrão, não apresenta benefícios consistentes na redução de complicações pós-operatórias.^(2,4) Entre as tecnologias mais recentes, destacam-se os métodos de análise do contorno de pulso (CP) da onda da pressão arterial e a termodiluição transpulmonar (TDTP) acopladas a monitores dedicados, os quais caracterizam as tecnologias minimamente invasivas.⁽⁵⁾

A análise pelo CP permite a aferição do débito cardíaco em tempo real, derivando o volume sistólico a partir da forma de onda da pressão arterial registrada pelo cateter arterial. Essa análise leva em consideração dados antropométricos e demográficos específicos do paciente e, quando o paciente se encontra fora do intervalo padrão, o algoritmo utiliza correções estatísticas.^(4,6) Devido à sua natureza não calibrada, é recomendável realizar calibrações frequentes por meio da TDTP, especialmente em pacientes com alterações hemodinâmicas significativas, onde a confiabilidade dos dados fornecidos pelo CP pode estar comprometida.⁽⁶⁾

A TDTP realiza aferições intermitentes do débito cardíaco utilizando o princípio da diluição do indicador. Esse método avalia a mudanças da temperatura do indicador ao longo do tempo. Para isso, utiliza um cateter venoso central (CVC) com um termistor proximal e um cateter arterial femoral dedicado, com um termistor distal.⁽⁶⁾ A análise matemática da curva de termodiluição possibilita não apenas o cálculo do débito cardíaco, mas também a obtenção de variáveis volumétricas, indicadores de função sistólica e medidas de água extravascular pulmonar (**Fig. 1**). Entretanto, o método não permite diferenciar entre a função ventricular esquerda e direita.⁽⁶⁾

A aferição não invasiva do débito cardíaco e de outras variáveis hemodinâmicas continua sendo um desafio. Embora vários métodos tenham sido desenvolvidos, como a bioimpedância, a bioreatância, a pletismografia, as técnicas ultrassônicas e os métodos capnodinâmicos^(5,7,8), estes ainda carecem de validação e acurácia adequadas.

Figura 1 - Método da TDTP para aferição do débito cardíaco.



Após a injeção um indicador frio (solução salina) no átrio direito (AD) por meio de um cateter venoso central (CVC), a curva de termodiluição resultante pode ser derivada na aorta descendente (TDTP). O DC é calculado pela equação de *Stewart-Hamilton* (m_0/AUC), onde: m_0 = quantidade (ou massa) do injetado frio no momento da injeção (t_0) = [(temperatura do sangue - temperatura do injetado) x (volume do injetado - volume do espaço morto do cateter)], AUC = área sob a curva de termodiluição; $-\Delta T$ = variação na temperatura sanguínea em graus Celsius ($^{\circ}C$). Fonte: modificado de Teboul JL et al. (2016).⁽⁶⁾

A reposição de fluidos é uma das primeiras medidas na fase de ressuscitação de pacientes com choque circulatório, com o objetivo de aumentar o débito cardíaco e garantir uma oferta adequada de oxigênio aos tecidos.⁽⁹⁻¹³⁾ Embora a ressuscitação hemodinâmica eficaz é fundamental, as intervenções em excesso, como a hipervolemia e o uso inadequado de inotrópicos, podem ser prejudiciais.

A responsividade ao fluido pode ser definida como o aumento significativo do DC, entre 10 a 15%, em resposta a uma prova volêmica.^(10, 13) Essa resposta é mais pronunciada quando os ventrículos apresentam funções preservadas e se encontram fisiologicamente na porção ascendente da curva de *Frank-Starling*, onde o volume sistólico (VS) é dependente da pré-carga ventricular. Por outro lado, se os mesmos estiverem na porção plana da curva ou com funções ventriculares diminuídas, a infusão de fluidos pode não resultar em aumento do VS, e pode já que o VS pode não mais depender da pré-carga (**Fig. 2A**).^(12, 14, 15)

Já foi demonstrado que o excesso de fluidos está associado a desfechos desfavoráveis em pacientes críticos, tanto em cenários clínicos quanto cirúrgicos, podendo resultar em edema pulmonar, disfunção cardiovascular, acidose hiperclorêmica, íleo, insuficiência renal aguda e

aumento da mortalidade.^(10, 11, 15, 16) No contexto da cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, a resposta inflamatória secundária ao trauma e à lesão miocárdica torna ainda mais desafiante o manejo adequado da volemia.

Nos últimos anos, variáveis dinâmicas têm substituído variáveis estáticas, como a PVC e a POAP, na avaliação do *status* volêmico, na previsão e na resposta à administração de fluidos.^(28,29) Os mais descritos na literatura incluem a variação da pressão de pulso (VPP), variação do volume sistólico (VVS), a elevação passiva das pernas (*passive leg raising*, PLR), a infusão de pequenas alíquotas de fluido (*mini-fluid challenge*), o teste de oclusão no final da expiração (*end-expiratory occlusion test*) e o aumento transitório do volume corrente (*tidal volume challenge*).^(17, 18) Neste estudo, destacaremos o PLR e a VVS como métodos dinâmicos para avaliar a responsividade ao fluido.^(11-13, 19-21)

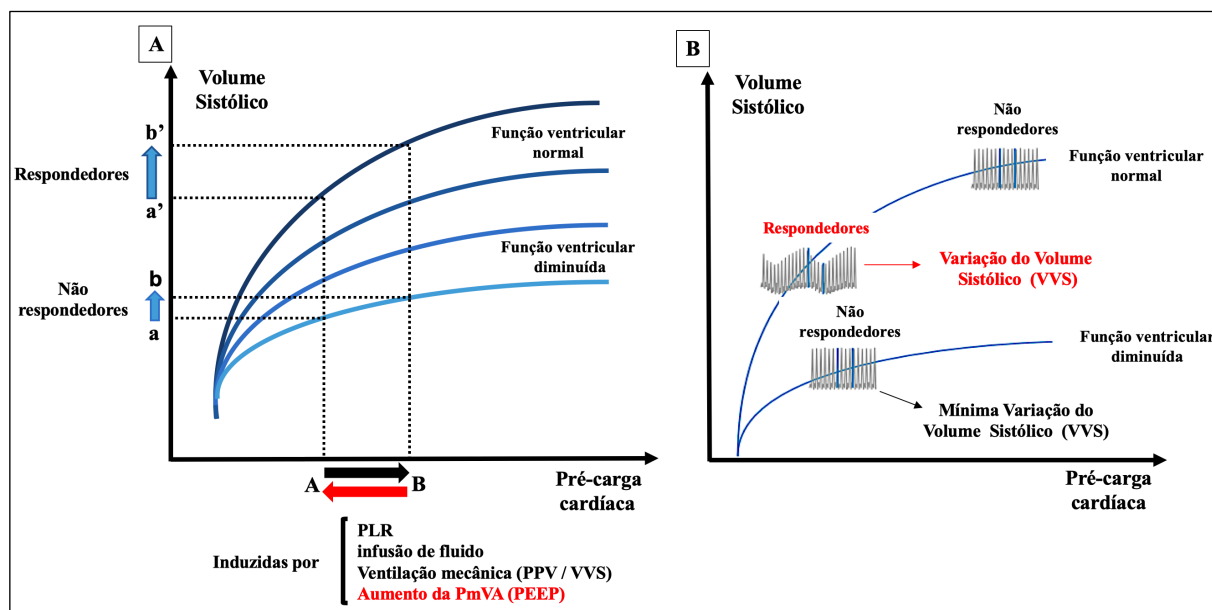
Durante o PLR, o sangue venoso é deslocado da parte inferior do corpo para o coração direito, simulando uma infusão de fluidos e, assim, evitando os efeitos adversos de uma possível sobrecarga de volume em pacientes não responsivos.^(22, 23)

Nos pacientes em ventilação mecânica, o aumento da pressão transpulmonar induz alterações na pré-carga de ambos os ventrículos e variações cíclicas no VS ejetado pelo VE.⁽¹³⁾

Durante a inspiração, ocorre uma diminuição na pré-carga (retorno venoso) e um aumento na pós-carga do VD, resultando em uma diminuição em seu VS. Ao mesmo tempo, há um aumento transitório na pré-carga do VE (devido à compressão dos capilares alveolares) e uma diminuição na sua pós-carga.⁽¹³⁾ Como resultado, a diminuição no VS do VD, durante a inspiração, provoca uma diminuição no VS do VE, que é observado durante a expiração, devido ao tempo de trânsito na circulação pulmonar. As mudanças no VS ejetado pelo VE serão maiores quanto mais significativa for sua dependência em relação à pré-carga (**Fig. 2B**).^(11, 13)

A modulação da pressão média de via aérea (PmVA), especialmente por meio da diminuição ou aumento da pressão positiva expiratória final (*positive end-expiratory pressure*, PEEP), induz alterações fisiológicas no VS ejetado pelo VE por meio do aumento ou diminuição da pré-carga do VD em pacientes com VS dependente da pré-carga (**Fig. 2A**). Estudos recentes têm demonstrado que essa variação pode ser utilizada como um bom preditor de responsividade a fluidos.⁽²⁴⁻²⁸⁾

Figura 2 - Curva de Frank-Starling e variação do volume sistólico.

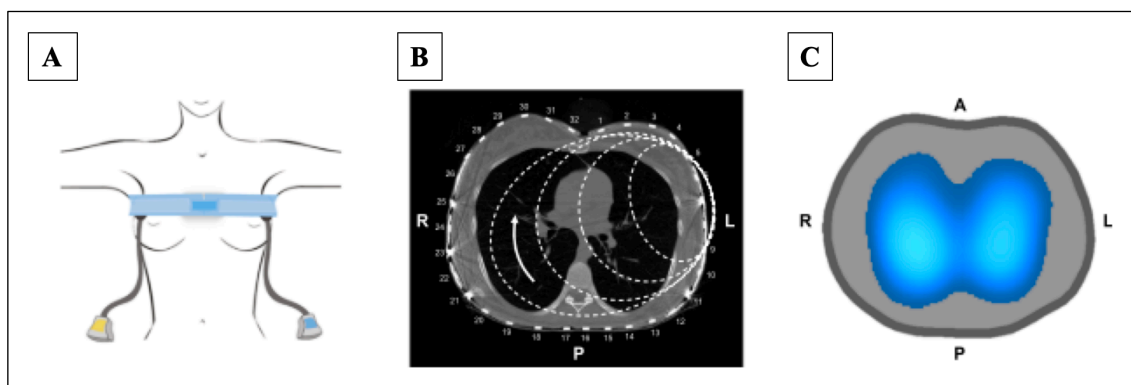


A: o aumento da pré-carga cardíaca (A-B, seta preta), induzida pela infusão de volume ou pelo PLR, pode resultar em um aumento significativo do volume sistólico ($a' - b'$) se o ventrículo estiver trabalhando na porção ascendente da curva e com função normal ou, não significativo ($a - b$), se o mesmo estiver com função ventricular diminuída. O aumento da PEEP (A-B, seta vermelha) provoca o efeito oposto. **B:** Diferenças nas curvas da VVS induzida pela ventilação mecânica em respondedores e não respondedores. PLR: *passive leg raising*; PPV: variação na pressão de pulso. VVS: variação do volume sistólico. Fonte: modificado de Monnet et al. (2016) e Myatra et al. (2017).^(11, 13)

A tomografia de impedância elétrica (TIE) emergiu como uma ferramenta de imagem clínica eficaz para monitorar a distribuição da ventilação e da perfusão pulmonar em tempo real, de forma não invasiva e livre de radiação.^(29, 30) Seu princípio baseia-se na análise da variação dos potenciais elétricos (voltagem) medidos na superfície corporal.

A lei de Ohm descreve a relação entre a tensão ou voltagem (V), corrente elétrica (I) e resistência à passagem da corrente (R) em um circuito elétrico, onde $V = I \times R$. Em circuitos que utilizam corrente elétrica alternada, como a TIE, a resistência é interpretada como impedância (Z), que é composta pela resistência e reatância. Considerando $V = I \times Z$, quando maior a impedância, maior a voltagem detectada, dessa forma, a voltagem medida na superfície corporal é utilizada para estimar a variação de impedância (ΔZ).

A TIE mede a ΔZ aplicando correntes elétricas alternadas de alta frequência (> 125 kHz) e baixa amplitude (< 10 mA) através de eletrodos posicionados em uma secção transversal do tórax. Dependendo da impedância dos tecidos, a corrente segue caminhos distintos e os potenciais elétricos resultantes, captados pelos eletrodos envolvidos no circuito, são utilizados para reconstruir uma imagem bidimensional, com uma média de 50 Hz (**Fig. 3**).^(29, 30)

Figura 3 - Funcionamento da tomografia de impedância elétrica.

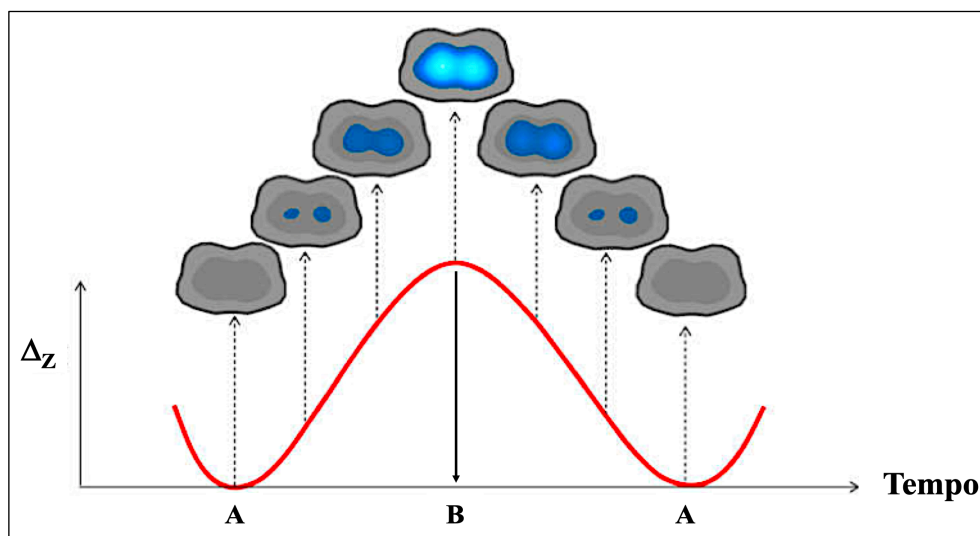
A: Disposição da cinta torácica com 16 pares de eletrodos entre o 5º e o 6º espaço intercostal. **B:** Corte axial da tomografia computadorizada e a representação esquemática das vias da corrente elétrica através do tórax; um par de eletrodos injeta a corrente elétrica enquanto os restantes leem as tensões produzidas como resultado da distribuição da densidade da corrente. O par de eletrodos de injeção é alternado sequencialmente e, após um ciclo completo, uma imagem é gerada. **C:** Imagem funcional reconstruída por TIE em escala de cores: quanto mais claro o azul do pixel, maior a ventilação regional. A: anterior; L: esquerda; P: posterior; R: direita. Fonte: modificado de Bachmann et al. (2018).⁽³⁰⁾

Fisiologicamente, o ar apresenta maior resistividade elétrica, sendo o valor da resistividade pulmonar de 700 $\Omega \cdot \text{cm}$ no final da expiração e 24.000 $\Omega \cdot \text{cm}$ no final da inspiração.⁽³¹⁾ Portanto, os pulmões oferecem maior impedância à passagem da corrente elétrica à medida que o volume de ar aumenta.⁽³²⁾ Já foi demonstrada uma forte associação entre a medida da ΔZ pela TIE e a variação do volume de ar medido pela tomografia computadorizada ($R^2 = 0,92$).⁽³³⁾ Com base nesse conceito, é possível criar um mapa de ventilação, representado por cores, que varia durante a inspiração e expiração.

No mapa da ventilação, quanto mais claro o azul, maior a variação da impedância (ΔZ) gerada pela maior variação da ventilação entre as fases inspiratória e expiratória (**Fig. 4**).

Ao contrário da ventilação, que provoca grandes variações na condutividade elétrica pulmonar e aumenta a impedância elétrica local, o fluxo e o volume sanguíneo no leito vascular pulmonar resultam em sinais elétricos de amplitudes muito menores, uma vez que o sangue possui resistividade elétrica em torno de 150 $\Omega \cdot \text{cm}$.^(31, 32, 34) Durante o ciclo cardíaco, as mudanças de fluxo e a distensão das paredes dos vasos pulmonares geram perturbações cíclicas, que resultam em diminuição na impedância elétrica local.^(35, 36) A TIE pode empregar dois métodos para estimar essas alterações: a cinética da primeira passagem de um agente de contraste para o fluxo e a pulsatilidade para o volume sanguíneo pulmonar.^(30, 31, 35-38)

Figura 4 - Variação da impedância elétrica da ventilação em um ciclo ventilatório.



ΔZ : variação da impedância elétrica global da ventilação. **A**: menor ΔZ durante a fase expiratória. **B**: maior ΔZ durante o final da fase inspiratória. Fonte: imagem gentilmente cedida pela Dra. Miyuki Nakamura, construída a partir da aquisição dos dados pela TIE *Enlight*[®] (TIMPEL SA, São Paulo, Brasil).

No método da cinética da primeira passagem, a injeção de cloreto de sódio (NaCl) em concentrações que podem variar entre 3% a 20%⁽³⁹⁾ (salina hipertônica) atua como um agente de contraste, pois sua condutividade elétrica difere da do sangue.^(31, 35, 36) A condutividade elétrica do sangue é diretamente proporcional à sua concentração iônica, portanto, a injeção de uma solução hipertônica aumenta sua condutividade e, conseqüentemente, reduz sua impedância.⁽⁴⁰⁾ Quando a salina hipertônica (SH) é injetada no CVC durante uma breve apneia, para excluir as perturbações elétricas causadas pela ventilação pulmonar, ela passa pelo coração direito e pela circulação pulmonar, provocando uma diminuição na impedância local por onde ela passa.

As mudanças na impedância, durante a passagem da SH, geram sinais que são captados e observados como variações nos pixels da imagem reconstruída que, quando somados, formam uma curva de diluição impedância-tempo global. Esse princípio é similar ao da curva de diluição térmica-tempo utilizada pelos métodos de termodiluição do CAP e da TDTP.⁽³⁶⁾ Ainda através desse método, a TIE *Enlight*[®] (TIMPEL SA, São Paulo, Brasil) fornece, para cada injeção de SH, um mapa da porcentagem de ventilação e perfusão em regiões específicas, como, por exemplo, região anterior e posterior do pulmão (**Fig. 5A**).

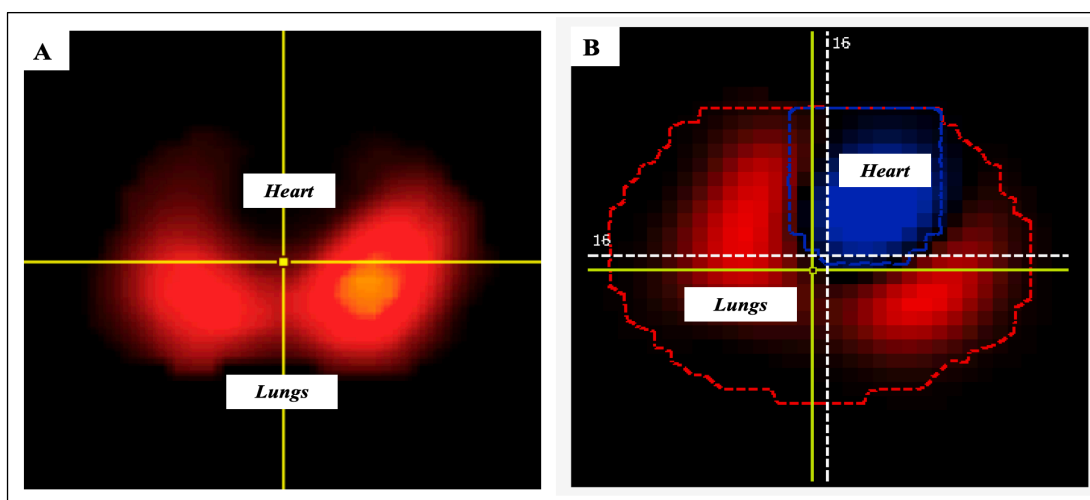
O conceito de pulsatilidade se baseia na medição das alterações pulsáteis observadas no sinal de impedância (pulso de impedância) relacionado às variações pulsáteis do volume

sanguíneo intratorácico (pulso de pressão) durante o ciclo cardíaco.^(31, 38, 41) A pulsatilidade pode ser observada de forma distinta nos pixels correspondentes à área cardíaca (pulsatilidade cardíaca) e naqueles referente à área pulmonar (pulsatilidade pulmonar) (**Fig. 5B**).^(42, 43)

Para que essa separação ocorra, é necessário sincronizar a onda R do eletrocardiograma (ECG), monitorado pelos próprios eletrodos das cintas torácicas da TIE, com o sinal da variação de impedância resultante da variação do volume sanguíneo intratorácico durante a sístole e a diástole, método conhecido como *ECG-gated*.^(36, 42, 44)

Essa técnica possui a vantagem de monitorar continuamente a pulsatilidade pulmonar sem a necessidade de apneia ou de um agente de contraste, como requerido pela técnica da salina hipertônica.⁽²⁹⁾ Estudos já mostraram que a pulsatilidade pulmonar monitorada pela TIE apresenta uma forte correlação com o volume sistólico (VS).^(45, 46)

Figura 5 - Perfusão e pulsatilidade pulmonar obtidas pela TIE *Enlight*®.



A: mapa de perfusão obtido pelo método de primeira passagem da salina hipertônica passando pelos pulmões (*lungs*). **B:** mapa de perfusão obtida pelo método da análise da pulsatilidade, evidenciando a área cardíaca (*heart*) e pulmonar (*lungs*). Fonte: imagens geradas pela TIE *Enlight*® (TIMPEL SA, São Paulo, Brasil).

A partir dos conceitos fisiológicos apresentados, formulamos a hipótese de que há uma associação entre a curva de termodiluição transpulmonar e a curva de diluição impedância-tempo da salina hipertônica. Assim como, entre o pulso de pressão gerado pelo volume sistólico e o pulso de impedância. Acreditamos que essa associação seja linear em diferentes modulações da pré-carga ventricular e após a infusão de fluido em pacientes no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a associação e a taxa de concordância entre o índice cardíaco e o método da cinética da primeira passagem da salina hipertônica e, entre o volume sistólico indexado e o método da pulsatilidade pulmonar, após o aumento da PEEP, o PLR a infusão de fluido.

2.2 Objetivos secundários

- a) avaliar a habilidade do VS após o aumento da PEEP e do PLR como preditor de responsividade ao fluido;
- b) avaliar a habilidade da VVS antes e após o aumento da PEEP e do PLR como preditor e, após infusão de fluido, como classificador de responsividade ao fluido;
- c) avaliar a habilidade da cinética da primeira passagem da salina hipertônica após o aumento da PEEP e do PLR como preditor e, após infusão de fluido, como classificador de responsividade ao fluido;
- d) avaliar a habilidade da pulsatilidade pulmonar após o aumento da PEEP e do PLR como preditor e, após infusão de fluido, como classificador de responsividade ao fluido;
- e) avaliar a alteração plasmática do sódio decorrente da infusão da salina hipertônica;
- f) avaliar o comportamento das demais variáveis hemodinâmicas, obtidas pela TDTP, e das obtidas pela TIE após o aumento da PEEP, PLR e infusão de fluido;
- g) avaliar o comportamento das variáveis laboratoriais.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Termodiluição transpulmonar

Os valores do débito cardíaco e volume sistólico, obtidos pelo método de TDTP, demonstraram excelente correlação com as medidas obtidas pelo método de termodiluição com o CAP.⁽⁸⁾ Atualmente, os dispositivos mais descritos na literatura para TDTP são o *PiCCO*[®] (*Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Alemanha*) e o sistema *VolumeView*[®] (*Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, EUA*).⁽⁴⁷⁾

Foi descrito por Sakka et al. (1999) uma forte e significativa correlação ($r = 0,97$, $p < 0,0001$) entre os valores do débito cardíaco medidos pela termodiluição com o CAP e aqueles obtidos por TDTP com o uso do cateter *Pulsiocath*[®] (*Pulsion Medical Systems, Munich, Germany*) posicionado na artéria aorta, em pacientes com choque séptico e neurocríticos.⁽⁴⁸⁾

Em 2016, o estudo realizado por Cho et al. comparou o débito cardíaco obtido pelo sistema *VolumeView*[®], conectado ao monitor *EVI000*[®] (*Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA*), com o débito cardíaco obtido pela termodiluição em bolus no CAP, em 20 pacientes submetidos à revascularização miocárdica. Os resultados demonstraram um erro percentual de 12,6 % e uma forte correlação entre os métodos ($r = 0,95$, $p < 0,001$).⁽⁴⁹⁾

Posteriormente, três estudos fizeram a mesma comparação e confirmaram a forte correlação entre os dois métodos (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Associação entre o débito cardíaco medido por CAP e TDTP.

Autor (ano)	Amostra (n)	Dispositivo	Diferença	IC95%	r
Sakka et al. (2000) ⁽⁴⁸⁾	choque séptico (12)	PiCCO [®]	0,73 L/min	-0,03 a 1,51 L/min	0,98
Zollner et al. (2000) ⁽⁵⁰⁾	cirurgia cardíaca (10)	PiCCO [®]	0,21 L/min	-1,25 a 1,67 L/min	0,96
Orme et al. (2004) ⁽⁵¹⁾	cirurgia cardíaca (18)	PiCCO [®]	0,38 L/min	-1,16 a 1,92 L/min	0,95

DC: débito cardíaco, CAP: cateter de artéria pulmonar; TDTP: termodiluição transpulmonar; PiCCO: IC: intervalo de confiança; r: coeficiente de correlação.

As limitações da TDTP em comparação à termodiluição pelo CAP incluem a possibilidade de recirculação do indicador frio, maior probabilidade de perda de temperatura, restrição das medições a intervalos intermitentes e a necessidade de realizar de três a seis infusões do indicador frio para maior precisão.⁽⁴⁷⁾

Com os avanços nos algoritmos dos dispositivos atuais, a TDTP tornou-se uma ferramenta útil para orientar a infusão de fluidos. Isso é especialmente relevante devido à sua capacidade em estimar a água extravascular pulmonar e a permeabilidade vascular pulmonar, variáveis importantes no pós-operatório de cirurgia cardíaca e em pacientes com ou em risco para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).⁽⁵⁾

O sistema *VolumeView*[®], acoplado ao monitor *EVI000*[®], foi introduzido em 2010. Ele fornece medidas intermitentes do débito cardíaco obtidas pela TDTP possibilita medidas contínuas obtidas pelo contorno de pulso de forma calibrada.

A **Tabela 2** mostra os parâmetros hemodinâmicos obtidos pelo sistema *VolumeView*[®], as equações e os valores de referência utilizados pelo algoritmo da Plataforma Clínica *EVI000*[®].

3.2 Responsividade ao fluido

Considerando a alta complexidade da fisiologia cardiovascular e as diferentes posições que a função ventricular pode assumir na curva de *Frank-Starling*, a resposta à infusão de fluidos pode não ocorrer em cerca de 50 % dos pacientes, sendo mais provável quando a pré-carga ventricular se encontra diminuída.⁽⁵²⁾

Inicialmente, a PVC, a POAP e a medida do volume diastólico final do VE foram propostas como preditoras de responsividade ao fluido. Esses marcadores, considerados estáticos, não foram eficazes em diferenciar os pacientes respondedores dos não respondedores, devido à falta de representação de uma relação dinâmica entre a pré-carga e o volume sistólico. No entanto, são úteis para verificar se houve aumento nas pressões de enchimento ventricular como resposta ao fluido administrado.^(10, 12, 26, 53)

Por outro lado, os testes dinâmicos conseguem monitorar as mudanças no volume sistólico após um teste que aumenta ou diminui a pré-carga ventricular. Isso permite ao examinador identificar em qual posição da curva de *Frank-Starling* o paciente se encontra e se ele provavelmente será ou não responsivo ao fluido.⁽⁵³⁾

Tabela 2 - Parâmetros hemodinâmicos, equações e valores de referência das medidas obtidas pelo sistema *VolumeView*[®].

	Equação	Valores de referência
Débito Cardíaco (DC) ^{C,I}	FC x VS/1000	4,0 a 8,0 L/min
Índice Cardíaco (IC) ^{C,I}	DC/ASC	2,5 a 4,0 L/min/m ²
Volume Sistólico (VS) ^{C,I}	DC/FC x1000	60 a 100 mL/batimento
Índice do Volume Sistólico (IVS) ^{C,I}	IC/FC x1000	33 a 47 mL/m ² /batimento
Variação de Volume Sistólico (VVS) ^C	(VSmax-VSmin)/VSmédia x100	10 a15%
Resistência Vascular Sistêmica (RVS) ^{C,I}	80 x (PAM - PAD)/DC	800 a 1200 dinas-seg/cm ⁻⁵
Resistência Vascular Sistêmica indexada (RVSI) ^{C,I}	80 x (PAM - PAD)/IC	1970 a 2390 dinas-seg/cm ⁻⁵ /m ²
Volume diastólico final global (VDFG) ^I	VDFG = VTIT-VTP	-
Índice do volume diastólico final global (IDFG) ^I	IDFG = VDFG/ASC	680 a 800mL/m ²
Fração de Ejeção Global (FEG) ^I	VS x 4 / VDFG	> 20%
Índice de Função Cardíaca (IFC) ^I	1000 x DC / VDFG	4,5 a 6,5 1/min
Volume Sanguíneo Intratorácico (VSIT) ^I	VS.IT = 1,25 x VDFG	-
Índice do Volume Sanguíneo Intratorácico (ISIT) ^I	ISIT = 1,25 x IDFG	850 a 1000 mL/m ²
Água Extravascular Pulmonar (APEV) ^I	DC x DSt - 0,25 x VDFG	-
Índice de Água Extravascular Pulmonar (IAEP) ^I	APEV/PCP	3 a 7 mL/kg
Índice de Permeabilidade Vascular Pulmonar (IPVP) ^I	APEV/0,25 x VDFG	< 3

^C medidas contínuas (CP calibrado pela TDTP); ^I medidas intermitentes (TDTP); FC: frequência cardíaca; ASC: área de superfície corpórea (fórmula de DuBois); PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; VTIT: volume termal intratorácico; VTP: volume termal pulmonar; DSt: tempo de descida (*downslope time*); PCP: peso corpóreo previsto. Fonte: Adaptado de *Clinical Platforms: Operator's Manual, 2016. Edwards Lifesciences LLC (Irvine, CA, USA)*.

A manobra de PLR, descrita por Xavier Monnet e Jean-Louis Teboul, consiste na mudança do tronco da posição semi-reclinada em 45° com os membros inferiores em posição horizontal para o tronco em posição horizontal com a elevação dos membros inferiores em 45°. ⁽²²⁾ Essa mudança corporal provoca a transferência gravitacional do sangue dos membros inferiores e do compartimento esplâncnico para o compartimento intratorácico, com o objetivo de verificar se esse aumento na pré-carga ventricular, cerca de 300 mL de sangue venoso, é suficiente para gerar um aumento no volume de sangue ejetado pelo VE. ^(10, 12, 22)

Em 2006, Monnet et al., em uma amostra de 71 pacientes em ventilação mecânica, relataram que 37 pacientes foram classificados como responsivos ao fluido (aumento de pelo menos 15 % no fluxo aórtico após a infusão de fluido). O PLR gerou uma área sob a curva de operação do receptor (AUC) de 0,96 (IC95% 0,94 a 0,98), com sensibilidade de 0,97 e especificidade de 0,94 para o valor de corte de pelo menos 10 % no aumento do fluxo aórtico.⁽⁵⁴⁾

Posteriormente, Krige et al. (2016), em um estudo com 20 pacientes críticos, demonstraram que o pico de variação do DC ocorreu 120 segundos após a realização do PLR. A AUC registrada foi de 0,85 (IC95% 0,62 a 1,00), com sensibilidade de 0,80 e especificidade de 0,90 para o valor de corte de 9 % no aumento no débito cardíaco para os pacientes responsivos ao fluido (definido como aumento superior a 15 % no débito cardíaco).⁽⁵⁵⁾

Em 2016, duas meta-análises foram publicadas. A primeira, conduzida por Monnet et al., compilou a análise da mudança no débito cardíaco induzida pelo PLR em 21 estudos (n = 991), com diferentes populações e métodos de monitorização hemodinâmica. A AUC foi de 0,95 (IC95% 0,94 a 0,96), com sensibilidade de 0,85 e especificidade de 0,91, sendo 10 % o melhor limiar de corte para classificar responsividade ao fluido, definida como aumento de pelo menos 15 % no débito cardíaco.⁽⁵⁶⁾ A segunda, conduzida por Cherpanath et al., investigou a habilidade do PLR, também com diferentes tipos de monitorização hemodinâmica, em pacientes predominantemente sépticos. A responsividade ao fluido foi definida como a variação de pelo menos 15 % no débito cardíaco, índice cardíaco ou volume sistólico indexado. Em 23 estudos (n = 1013), a AUC foi de 0,95 (IC95% 0,92 a 0,98), com sensibilidade de 0,86 e especificidade de 0,92. O melhor valor de corte não foi reportado devido à grande heterogeneidade.⁽⁵⁷⁾

O estudo mais recente em cirurgia cardíaca foi conduzido em 2019 por Ma et al. Em 123 pacientes no pós-operatório, a mudança no VS induzida pelo PLR obteve uma AUC de 0,93 (IC95% 0,87 a 0,97), a sensibilidade e a especificidade reportadas foram de 0,87 para o melhor valor de corte de 13 %, sendo a responsividade definida como o aumento no volume sistólico ≥ 15 % após a infusão de 500 mL de fluido.⁽⁵⁸⁾

Alguns pontos importantes devem ser considerados durante a realização do PLR. As alterações na pressão arterial não devem ser utilizadas para avaliar a resposta ao teste, pois podem resultar em falsos negativos. O monitoramento ideal para o teste são dispositivos de monitorização em tempo real, já que seu efeito é transitório e atinge o pico entre 30 a 90 segundos. O teste possui vantagens, como a possibilidade de ser realizado em pacientes sedados, em ventilação espontânea ou com arritmias.^(11, 22)

No estudo de Hofer et al. (2008), realizado em 40 pacientes no pós-operatório de

cirurgia de revascularização miocárdica, foi observada a habilidade da VVS, medida pelos sistemas *Flotrac*[®] (*Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, EUA*) e *PiCCO*[®], em classificar corretamente os pacientes responsivos ao fluido. A definição de responsividade foi baseada na mudança do volume sistólico (medido por TDTP) superior a 25 %. Não foram evidenciadas diferenças entre as medidas. Para o *Flotrac*[®], foi obtida uma AUC de 0,82 (IC95% 0,68 a 0,97), com o melhor limiar de corte sendo 9,6 % (sensibilidade de 0,91 e especificidade de 0,83). Para o *PiCCO*[®], a AUC obtida foi de 0,86 (IC95% 0,75 a 0,97), com o melhor limiar de corte sendo 12,1 % (sensibilidade de 0,87 e especificidade de 0,76).⁽⁵⁹⁾

A revisão sistemática realizada por Marik et al. em 2009, que incluiu 25 estudos (n = 685 pacientes), dos quais alguns foram de pós-operatório de cirurgia cardíaca, teve como objetivo avaliar a associação da VVS com as mudanças no volume sistólico ou índice cardíaco de pelo menos 15 % após a infusão de fluido (definição de responsividade ao fluido). Foi relatada uma correlação de 0,72 (IC95% 0,65 a 0,77) e uma AUC de 0,86 (IC95% 0,82 a 0,90), com sensibilidade de 0,82 e especificidade de 0,86 para o melhor limiar de corte da VVS de 11,6 %. A análise do risco de viés individual de cada estudo e a qualidade da evidência não foram abordadas pela revisão.⁽¹⁶⁾

O estudo realizado por Ganter et al. (2018), em 30 pacientes no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, avaliou a associação entre a VVS antes e após a infusão de 500 mL de fluido em três dispositivos de análise de CP, calibrado e não calibrado. A responsividade a fluidos foi definida como a variação de pelo menos 15 % no VS (**Tabela 3**). A comparação entre as AUC não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os dispositivos *PiCCO*[®] e *LIDCO_{RAPID}*[®] (p = 0,098), *PiCCO*[®] e *Flotrac*[®] (p = 0,320) e *LIDCO_{RAPID}*[®] e *Flotrac*[®] (p = 0,199).⁽⁶⁰⁾

No estudo de Ma et al. (2019), já citado anteriormente, a habilidade de classificação da diferença da VVS induzida pelo PLR obteve uma AUC de 0,90 (IC95% 0,83 a 0,95), com sensibilidade de 0,86, especificidade de 0,92 e o melhor valor de corte foi definido como ≤ -4 %. Já o valor da VVS medida antes do PLR obteve uma AUC de 0,72 (IC95% 0,63 a 0,80), sensibilidade de 0,83 e especificidade de 0,55 para o melhor valor de corte de $> 8\%$.⁽⁵⁸⁾

Em 2022, a habilidade da VVS em classificar a responsividade ao fluido em pacientes durante a cirurgia torácica (7 estudos), cardíaca (8 estudos) e após cirurgia cardíaca (5 estudos) foi avaliada na metanálise conduzida por Huan et al. Os resultados do grupo após cirurgia cardíaca mostraram uma AUC de 0,88 (IC95% 0,86 a 0,92), com sensibilidade e especificidade de 0,85 e uma heterogeneidade de 0,50.⁽⁶¹⁾

Tabela 3 - Características da curva de operação do receptor entre três dispositivos de análise da VVS no pós-operatório de cirurgia cardíaca.⁽⁶⁰⁾

Dispositivos	AUC (IC95%)	Valor de corte (IC95%)	Valor-p
PICCO®	0,91 (0,79 a 1,00)	15,5 % (15 a 17 %)	<0,001
LIDCO _{Rapid} ®	0,78 (0,61 a 0,96)	9,5 % (9,5 a 20 %)	0,012
FLOTRAC®	0,87 (0,73 a 0,97)	15,5 % (11,5 a 17,5 %)	0,001

PICCO®: dispositivo de análise de contorno de pulso calibrado por termodiluição transpulmonar LIDCO_{Rapid}®: dispositivo de análise de CP calibrado pela termodiluição por lítio; FLOTRAC®: dispositivo de análise de contorno de pulso não calibrado; AUC: área sob a curva obtida pela análise da curva ROC, IC95%: intervalo de confiança de 95%. As demais coordenadas não foram relatadas no artigo original ou em suplemento.

No ano seguinte, foram publicadas duas metanálises com estudos em diferentes cenários de pós-operatório, também para avaliar a habilidade da VVS. A primeira foi realizada por Messina et al., que reportaram uma AUC de 0,72 (IC95% 0,57 a 0,87). O melhor valor de corte de 10 % e uma heterogeneidade de 86 % foi observada em pacientes que realizaram cirurgia com abertura do tórax.⁽⁶²⁾ Na segunda, conduzida por Sánchez et al., foi relatada uma AUC de 0,83, sensibilidade de 0,77, especificidade de 0,78, heterogeneidade de 53 % e baixo risco de viés individual.⁽¹⁷⁾

A utilização da VVS para avaliar a responsividade ao fluido apresenta importantes limitações. A presença de respirações espontâneas pode alterar as pressões intratorácicas de maneira não uniforme, potencialmente afetando a VVS medida, especialmente considerando que o método é validado para pacientes sedados e com volume corrente de pelo menos 8 mL/kg do peso predito. A presença de arritmias cardíacas pode resultar em valores observados da VVS mais relacionados a irregularidades na diástole do que à interação cardiopulmonar. A baixa interação cardiopulmonar em pacientes com complacência do sistema respiratório inferior a 30 mL/cmH₂O ou durante cirurgias com o tórax aberto pode levar a uma significativa redução nos valores da VVS. A frequência respiratória acima de 40 irpm durante a ventilação mecânica pode resultar em um número muito baixo de batimentos cardíacos por respiração, o que limita a mudança significativa na VVS. A VVS também apresenta limitações na presença de hipertensão intra-abdominal e, por fim, outro aspecto importante é que infusões de volume inferiores a 4mL/kg tendem a subestimar sua acurácia, devido à pequena mudança no débito cardíaco.^(9, 12, 17, 62, 63)

Considerando as limitações de cada método, a responsividade ao fluido pode ser

definida pelo aumento de pelo menos 15 % no débito cardíaco, índice cardíaco ou volume sistólico. O PLR demonstrou uma variação na AUC de 0,85 a 0,96 e do melhor valor de corte entre 9 % a 10 % como preditor, considerando estudos que incluíram pacientes em diversos cenários clínicos. Em estudos somente de cirurgia cardíaca, o PLR obteve uma AUC de 0,93, sendo o melhor valor de corte 13 %; enquanto a VVS apresentou uma AUC entre 0,82 e 0,91, sendo o melhor valor de corte entre 9,6 % e 15,5 %.

Alguns estudos utilizaram a modulação da PEEP como teste para também classificar os pacientes responsivos à infusão de fluido.

Em 2011, a resposta da VVS foi utilizada como preditor de responsividade ao fluido após o aumento da PEEP em 10 cmH₂O acima do valor basal (5 cmH₂O) em 20 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, por Geerts et al. Como critério de responsividade, foi utilizado o aumento do débito cardíaco em mais de 7 % após o PLR, descrito como manutenção do tronco em posição supina e elevação dos membros inferiores em 30°. Foi reportado um aumento de 4,7 % na VVS, com uma AUC de 0,90 (IC95% 0,76 a 1,00), sensibilidade de 0,70 e especificidade de 1,00 para o melhor limiar de corte na VVS de 7,3 %.⁽⁵⁷⁾

O aumento da PEEP de 5 cmH₂O para 10 cmH₂O, durante 1 minuto, foi utilizado por Tusman et al. (2016) como preditor de responsividade ao fluido em 22 pacientes de cirurgia cardíaca. Como critério para responsividade, foi utilizado o aumento do índice cardíaco superior a 15 % (medido por TDTP). Foi mostrada uma diminuição média do IC de 2,65 (0,34) L/min/m² para 2,21 (0,32) L/min/m² (p=0,001) e reportada uma AUC de 0,99 (IC95% 0,96 a 0,99), com sensibilidade de 0,92 e especificidade de 0,94 para o melhor limiar de corte no índice cardíaco de 12 %.⁽²⁵⁾

No estudo conduzido por Ali et al. (2019), envolvendo 48 pacientes de neurocirurgia, foi investigada a alteração no volume sistólico (medido por CP) durante o aumento da PEEP em 5 cmH₂O de seu valor basal (3 a 5 cmH₂O) por 30 segundos, atingindo uma pressão de pico de 18,7 (2,9) cmH₂O. Os resultados mostram que 44 % dos pacientes foram responsivos ao fluido, com uma AUC de 0,94 (IC95% 0,84 a 0,99), sensibilidade de 0,95 e especificidade de 0,89 para o melhor limiar de corte de 14 % na diminuição no volume sistólico.⁽²⁴⁾

Posteriormente, o mesmo desenho de estudo foi repetido por Abdullah et al. (2021) em 55 pacientes críticos, clínicos e cirúrgicos, dos quais 46% foram identificados como responsivos ao fluido. O aumento da PEEP obteve uma AUC de 0,95 (IC95% 0,86 a 0,99), com sensibilidade de 0,90 e especificidade de 0,96 para o melhor valor de corte maior que 7,5 % na diminuição do VS. Foram reportados valores de AUC de 0,75 (IC95% 0,62 a 0,86), sensibilidade de 0,46 e especificidade de 0,92 para a VVS antes do aumento da PEEP, sendo o

melhor valor de corte a diminuição maior que 10 %. Antes da infusão de 500 mL de fluido, foi observada a AUC de 0,75 (IC95% 0,61 a 0,86), com sensibilidade de 0,50, especificidade de 0,88, sendo o melhor valor de corte a diminuição da VVS em 9 %.⁽²⁷⁾

O estudo mais recente, conduzido por Lai et al. em 2023, envolveu 64 pacientes em ventilação mecânica com um valor médio de PEEP basal de 12 cmH₂O. A resposta do “*PEEP-test*”, que consistiu na redução do valor da PEEP basal para 5 cmH₂O durante 1 minuto, foi avaliada como preditor. A variação do índice cardíaco de pelo menos 10 % durante a manobra de PLR foi utilizada para definir a responsividade ao fluido. Foi reportado que 48 % dos pacientes foram identificados como responsivos, com uma AUC de 0,94 (IC95% 0,88 a 0,95), sensibilidade de 0,97 e especificidade de 0,85. O melhor valor de corte foi identificado como a variação do índice cardíaco maior que 8,6 % durante o “*PEEP-test*”.⁽²⁸⁾

Em resumo, os estudos que utilizaram o aumento da PEEP, com variação média de 5 cmH₂O em relação ao valor de PEEP basal, mostraram que este teste pode classificar adequadamente os pacientes fluido responsivos em 75 % a 99 % dos casos, com variação de 7,3 % a 14 % para valores de corte em diferentes variáveis utilizadas.

3.3 Tomografia de impedância elétrica: perfusão e pulsatilidade

As mudanças de impedância elétrica relacionadas à ventilação e à circulação pulmonar começaram a serem observadas em imagens planas e bidimensionais em 1988.⁽⁶⁴⁾

Com o avanço tecnológico dos dispositivos, a TIE tornou-se uma ferramenta emergente capaz de avaliar as distribuições regionais da ventilação e perfusão. Posteriormente, houve o interesse em investigar sua possível capacidade em estimar o volume sistólico.⁽⁶⁵⁾

Os estudos que utilizaram a SH tiveram como objetivo analisar a perfusão pulmonar para estimar as alterações na relação ventilação/perfusão (V'/Q') (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Estudos experimentais em animais com o método da primeira passagem da SH para avaliação da perfusão pulmonar.

Autor (ano)	Amostra (n)	SH [NaCl] - volume	Comparador	Diferença	Resultados
Frerichs et al. (2002) ⁽³⁷⁾	Suínos (3)	SH [5,85%] - 10 mL	CT		A análise da perfusão é factível quando utilizado o agente de contraste
Borges et al. (2012) ⁽³⁶⁾	Suínos: modelo com atelectasias (6)	SH [20%] - 20 mL	SPECT	- 0,6 %	Agente de contraste pode efetivamente avaliar a perfusão regional
Nguyen et al. (2015) ⁽⁶⁶⁾	Ovinos: modelo de TEP (8)	SH [3%] - 60 mL SH [20%] - 10 mL	Fluoroscopia		SH [3%] pode detectar diferenças entre as regiões normais e embolizadas
Hentze et al. (2018) ⁽⁴⁰⁾	Suínos: modelo de SDRA (4)	SH [10%] - 10 mL	SPECT V': R ² = 0,94; Q': R ² = 0,95		SH é útil para monitorar a ventilação e perfusão pulmonar
Bluth et al. (2019) ⁽³⁵⁾	Suínos: modelo de colapso e TEP (13)	SH [3%] - 10 mL SH [5%] - 10 mL SH [10%] - 10 mL	PET	8,7 % 8,9 % 9,5 %	A concordância entre as alterações de perfusão foi satisfatória para aplicação clínica
Gaulton et al. (2023) ⁽³⁹⁾	Suínos: modelo de SDRA (5)	SH [12%] - 10 mL NaHCO ₃ [8,4%] - 10 mL	TIE	Viés médio: 0 %	NaHCO ₃ pode ser utilizado como indicador para avaliação de perfusão pulmonar. Não aumentou a PaCO ₂ (diferença de 0,2 mmHg)

SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo; TEP: tromboembolismo pulmonar; SH: salina hipertônica; [NaCl]: concentração de cloreto de sódio; CT: tomografia computadorizada; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; PET: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; V': ventilação pulmonar; Q': perfusão pulmonar, R²: coeficiente de determinação.

Tabela 5 - Estudos clínicos com o método da primeira passagem da SH para avaliação da relação ventilação-perfusão (V'/Q').

Autor (ano)	Amostra (n) SH [NaCl] - mL	Método	Avaliação	Diferença ou r (p)	Resultados
He et al. (2021) ⁽⁶⁷⁾	Pacientes com SDRA (18) e risco para SDRA (12) [10%] - 10 mL	Diferença entre a PEEP de 0 e 12 cmH ₂ O	Relação V'/Q' : pixels recrutados pixels hiperdistendidos	r = 0,47 (0,009) r = - 0,67 (< 0,001)	Mudanças na V'/Q' foram associadas ao recrutamento e hiperdistensão induzidas pelo \hat{u} da PEEP
Mauri et al. (2020) ⁽⁶⁸⁾	Pacientes intubados com COVID-SDRA (10) [5%] - 10 mL	Aumento da PEEP basal em 10 cmH ₂ O	Pixels com incompatibilidade V'/Q'	<i>Shunt</i> : 13 % EM: 22 %	O EM pode indicar a efetividade da terapêutica
Spinelli et al. (2021) ⁽⁶⁹⁾	Pacientes com SDRA de diferentes etiologias (50) [5%] - 10 mL	Relação entre os pixels ventilados e perfundidos	Sobreviventes x Não sobreviventes Ventilação ventral x Ventilação dorsal Perfusão ventral x Perfusão dorsal	32 % x 21 % (p < 0,001) 32 % x 86% (p < 0,001) 28 % x 36 % (p < 0,001)	A TIE permitiu a avaliação da relação V'/Q' e pode ajudar a identificar pacientes com maior risco de mortalidade

SH: salina hipertônica; [NaCl]: concentração de cloreto de sódio PEEP: pressão positiva expiratória final; V' : ventilação pulmonar; Q' : perfusão pulmonar; EM: espaço morto; r: coeficiente de correlação; COVID19: Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2); SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; TIE: tomografia de impedância elétrica.

A onda de diluição da impedância gerada pela SH, baseada na cinética da primeira passagem, mostrou-se confiável para determinar alterações na perfusão pulmonar em situações de atelectasia, heterogeneidade espacial, embolia arterial e mapeamento da relação V'/Q' em pacientes de UTI.⁽³⁸⁾ As principais limitações desta técnica são o acoplamento inadequado ou deslocamento dos eletrodos na pele do tórax do paciente.⁽⁷⁰⁾

Segundo Muders et al. (2023), foi demonstrado por estudos experimentais que a carga de sódio plasmático pode diminuir a resistência vascular sistêmica e aumentar a contratilidade miocárdica.⁽⁷¹⁾ A hipótese de que a hipercloremia secundária à sobrecarga de cloreto de sódio possa causar disfunção orgânica e lesão renal aguda (LRA) foi identificada como um dos principais efeitos deletérios da SH.^(39, 40) No entanto, na análise *post-hoc* do estudo "*HYPER2S Trial*" (2019), não foi encontrada associação entre hipercloremia e o aumento do risco de LRA (HR ajustado de 1,01 [IC95% 0,99 a 1,03]) ou mortalidade (HR ajustado de 0,99 [IC95% 0,97 a 1,01]).⁽⁷²⁾

Até o momento, não dispomos na literatura estudos que investigaram uma possível associação do método da primeira passagem da SH com variáveis hemodinâmicas.

Em relação à pulsatilidade, um dos primeiros estudos publicados (1988), em pacientes câncer de pulmão (n = 14), avaliou sua associação com a perfusão pulmonar medida por radionucleotídeos e os resultados demonstraram uma forte correlação ($r = 0,95$, $p < 0,005$) entre os métodos.⁽⁷³⁾ Estudos posteriores demonstraram sua capacidade em avaliar mudanças no volume sanguíneo pulmonar após vasodilatadores inalatórios⁽⁷⁴⁾, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica⁽⁷⁵⁾, para estimar a PAP⁽⁷⁶⁾ e avaliar a progressão da doença em pacientes com hipertensão pulmonar.⁽⁷⁷⁾

O interesse em associar a pulsatilidade com o VS continua sendo o principal objetivo dos estudos que avaliam a habilidade da TIE em monitorizar a hemodinâmica. Essa associação, em diferentes cenários, mostrou maior variação do coeficiente de correlação ($r = 0,40$ a $0,73$) em estudos experimentais em animais^(32, 44, 78, 79) e menor variação ($r = 0,63$ a $0,73$) em três estudos em pacientes de UTI (**Tabela 6**).^(45, 46, 80)

O principal estudo, realizado por Braun et al. (2020), comparou dados do VS e da pulsatilidade 30 minutos após a instalação da TIE, imediatamente após a infusão do fluido e 30 minutos após. Em 39 medidas, a pulsatilidade cardíaca não foi considerada uma variável confiável para estimar as variações do volume sistólico ($r = 0,13$), enquanto que a pulsatilidade pulmonar foi considerada aceitável ($r = 0,72$) e capaz de monitorar de forma não invasiva as alterações no VS durante a infusão de fluido.⁽⁴⁶⁾

Tabela 6 - Comparação entre o VS medido por diferentes métodos com a pulsatilidade medida pela TIE.

Autor (ano)	Amostra (n)	Comparação	Método	Resultados	Erro
Vonk-Noordegraaf et al. (2000) ⁽⁴⁵⁾	Pacientes cardiopatas (25)	Pulsatilidade pulmonar como estimativa do VS (CAP)	Posição supina e condições basais, ausência de intervenção	$r = 0,63$ $p < 0,010$	NR
Fagerberg et al. (2009) ⁽⁴⁴⁾	Experimental em suínos (8)	Pulsatilidade vs. VS (CAP)	↓ pré carga por oclusão da VCI e ↑ da PEEP (15 cmH ₂ O)	Oclusão VCI ↑ da PEEP $r = 0,73; p < 0,05$ $r = 0,40; p < 0,05$	- 7 %
Maisch et al. (2011) ⁽⁷⁹⁾	Experimental em suínos (8)	Pulsatilidade vs. VVS (calibrado) e fluxo aórtico	↑ da PEEP (15 cmH ₂ O) e do VC, hipovolemia e infusão de sangue	VVS calibrado Fluxo aórtico $R^2 = 0,73; p < 0,001$ $R^2 = 0,69; p < 0,001$	0,49 % 1,87 %
Pikkemaat et al. (2014) ⁽⁷⁸⁾	Experimental em suínos (14)	Pulsatilidade cardíaca vs. VS medido por TDTP	↑ progressivo da PEEP (0,5,10,15 e 20 cmH ₂ O)	$r = 0,58$	NR
Da Silva Ramos et al. 2018 ⁽³²⁾	Experimental em suínos (12)	Pulsatilidade pulmonar vs. VS medido por TDTP	Diferentes valores de PEEP e VC, após hemorragia e infusão de fluido	TC AUC 92,1%; $R^2 = 0,85$ 0,83	Bias de $\pm 7,97$ mL
Braun et al. (2018) ⁽⁸⁰⁾	Indivíduos saudáveis (10)	Pulsatilidade pulmonar vs. VS derivado do DC (VO ₂)	Mudanças posturais e cicloergômetro	TC 81%	-1 ± 23 ° (erro angular)
Braun et al. (2020) ⁽⁴⁶⁾	Pacientes em VM na UTI (20)	Pulsatilidade cardíaca e pulmonar vs. VS (TDTP)	Antes e após a infusão de 500mL de fluido	Puls. cardíaca Puls. pulmonar $r = 0,13; p = 0,440$ (TC=56 %) $r = 0,72; p < 0,001$ (TC=94	47,4 % 5,6 %

VS: volume sistólico, CAP: cateter de artéria pulmonar; VVS: variação do volume sistólico; TDTP: termodiluição transpulmonar; VCI: veia cava inferior; VC: volume corrente; r: coeficiente de correlação; R²: coeficiente de determinação; NR: não relatado; FR: fluido responsividade; DC: débito cardíaco; VO₂: consumo de oxigênio; TC: taxa de concordância.

4. MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram elaborados em conformidade com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996, 466/2012 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde). Ambos foram submetidos à Comissão Científica do Instituto do Coração (SDC 4650/18/001) e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq), conforme os pareceres 2.778.912 de 20 de julho de 2018 (**Anexo A**) e 3.690.968 de 07 de novembro de 2019 (**Anexo B**), este último referente às emendas realizadas no projeto inicial.

A anuência para a participação no estudo foi obtida por meio da assinatura do TCLE (**Anexo C**) de cada participante ou de seus responsáveis legais.

Este estudo foi registrado no *Clinical Trials* (<https://clinicaltrials.gov>) com o número - NCT04362033.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Cirúrgica II do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP).

4.3 Desenho do estudo

Este é um estudo unicêntrico, fisiológico e diagnóstico e para avaliar a concordância entre medidas por dois diferentes métodos.

4.4 Pacientes

Os pacientes que atendiam os critérios de inclusão no período pré-operatório imediato de cirurgia de revascularização miocárdica eletiva foram convidados a participar do estudo e, após a explicação dos objetivos, foi obtido o TCLE. No período do pós-operatório imediato, aqueles que não apresentavam critérios de exclusão foram randomizados para o estudo. O recrutamento ocorreu entre outubro de 2018 e março de 2020.

4.4.1 Critérios de inclusão no período pré-operatório

- a) idade \geq 18 anos;
- b) cirurgia de revascularização do miocárdio eletiva;
- c) fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FeVE) \geq 40 %;
- d) ausência de doença renal, doença pulmonar ou insuficiência cardíaca;
- e) ausência de dispositivos cardíacos implantáveis (DCI).

4.4.2 Critérios de exclusão no período pós-operatório imediato

- a) TCLE não assinado pelo paciente e/ou responsável legal;
- b) parada cardiorrespiratória (PCR) no intra-operatório;
- c) arritmias de qualquer etiologia;
- d) choque no pós-operatório imediato: definido como pressão arterial média $<$ 60 mmHg ou necessidade de norepinefrina com dose superior a 0,5 μ g/Kg/min;
- e) dispositivos de assistência circulatória;
- f) suspeita clínica de eventos neurológicos;
- g) suspeita clínica de aumento da pressão intra-abdominal (PIA);
- h) suspeita clínica de hipertensão arterial pulmonar (HAP);
- i) utilização de óxido nítrico inalatório (iNO);
- j) presença de marca-passo externo.

4.5 Estratégia para execução do protocolo

O cateter dedicado do sistema de TDTP *VolumeView*[®] foi inserido na artéria femoral pelo cirurgião cardiovascular no do centro cirúrgico.

Na UTI cirúrgica, os pacientes ainda anestesiados, foram acoplados ao ventilador mecânico Servo i (*Maquet*, Solna, Suécia) configurado nos parâmetros habituais da unidade: modo Volume Controlado, volume corrente (VC) de 8 mL/Kg do peso previsto (homens: [altura em cm - 152,4] x 0,91 + 50; mulheres: [altura em cm - 152,4] x 0,91 + 45,5), frequência respiratória (f) de 18 irpm, tempo inspiratório (T_{insp}) de 1,0 segundo, PEEP de 8 cmH₂O e fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 0,6.

Após monitorização e estabilização hemodinâmica, os pacientes incluídos receberam *bolus* de 100 μ g de citrato de fentanila e 20 mg de bloqueador neuromuscular (besilato de cisatracúrio).

4.6 Protocolo

Os grupos de estudo receberam intervenções idênticas, no entanto, a sequência inicial (PEEP_A ou PLR) foi determinada de forma randômica para evitar viés sistemático (*carryover*).

• **Grupo PEEP_A:** recebeu como intervenção inicial o aumento da PEEP (PEEP_A) em 5 cmH₂O acima do valor da PmVA ($PEEP_A = \text{valor da PmVA} + PEEP \text{ de } 5 \text{ cmH}_2\text{O}$), seguida pelo PLR e pela infusão de fluido. Considerando que a PmVA é a pressão que está presente durante todo o ciclo cardíaco, aumentar a PEEP somente em relação ao seu valor basal (8 cmH₂O) poderia não gerar uma resposta suficiente na diminuição da pré-carga ventricular. Portanto, decidimos testar o aumento da PEEP em 5 cmH₂O acima do valor da PmVA com o intuito de gerar uma maior interação e resposta cardiopulmonar.

• **Grupo PLR:** recebeu como intervenção inicial o PLR, seguida pela PEEP_A e pela infusão do fluido. O PLR consistiu na mudança do tronco da posição semi-reclinada em 45°, com os membros inferiores em posição horizontal, para o tronco em posição horizontal com a elevação dos membros inferiores em 45°⁽²²⁾. É importante ressaltar que, durante a execução, houve apenas a mudança na angulação do leito, sem qualquer manipulação do paciente.

Todas as medidas hemodinâmicas, específicas da TDTP e da TIE foram obtidas em seis diferentes tempos:

- **Basal 1:** um minuto após a estabilização hemodinâmica inicial
- **PEEP_A:** um minuto após a PEEP_A;
- **Basal 2:** um minuto após o retorno aos valores basais hemodinâmicos;
- **PLR:** um minuto após a realização da manobra de PLR;
- **Basal 3:** um minuto após o retorno aos valores basais hemodinâmicos;
- **RL:** um minuto após o término da infusão de 500 mL de Ringer lactato.

A inclusão de tempos basais antes de cada intervenção garantiu um adequado período de “washout”. As medidas basais, durante a PEEP_A e a infusão do RL foram realizadas com o tronco em posição semi-reclinada em 45° e, durante o PLR, foram realizadas com o tronco em posição dorsal horizontal e os membros inferiores elevados em 45°, como preconiza a descrição da manobra.⁽⁵⁴⁾

A sequência para a aquisição das medidas foi mantida constante em todas as intervenções, primeiramente a TDTP e, imediatamente após a infusão da salina hipertônica. A medida de pulsatilidade pulmonar foi realizada posteriormente (*off-line*), concomitantemente à realização da TDTP.

A **figura 6** ilustra todas as etapas para a execução do protocolo.

4.6.1 Dados demográficos e características clínicas

Foram coletadas as variáveis quantitativas escalares: idade, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), tempo de circulação extracorpórea (CEC), variáveis para realizar o cálculo do escore SAPS III, plaquetas, hematócrito, hemoglobina, bilirrubina, creatinina, leucócitos, temperatura sanguínea, balanço hídrico e sanguíneo do intraoperatório, FeVE, uso e dosagem de drogas vasoativas e inotrópicas, tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar e dados de ventilação mecânica.

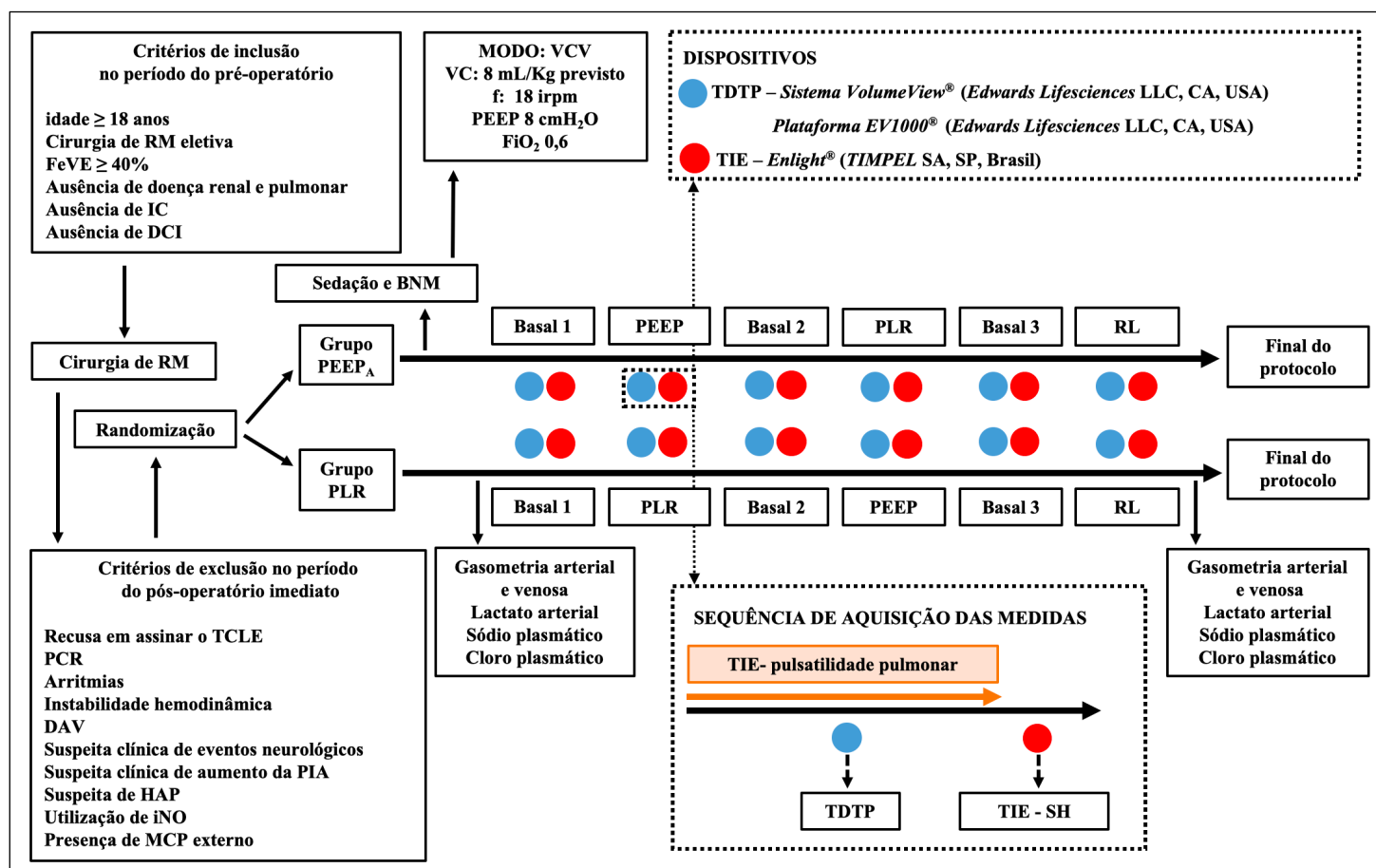
As variáveis quantitativas categóricas incluíram: gênero, presença de hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, utilização de drogas vasoativas e inotrópicas e óbito intrahospitalar.

4.6.2 Aquisição dos dados hemodinâmicos e obtidos pela TDTP

Os pacientes foram monitorizados com o monitor multiparamétrico *IntelliVueMP40*[®] (Phillips, Amsterdam, Holanda), incluindo sinais de eletrocardiografia (ECG), pressão venosa central (PVC) e pressão arterial invasiva.

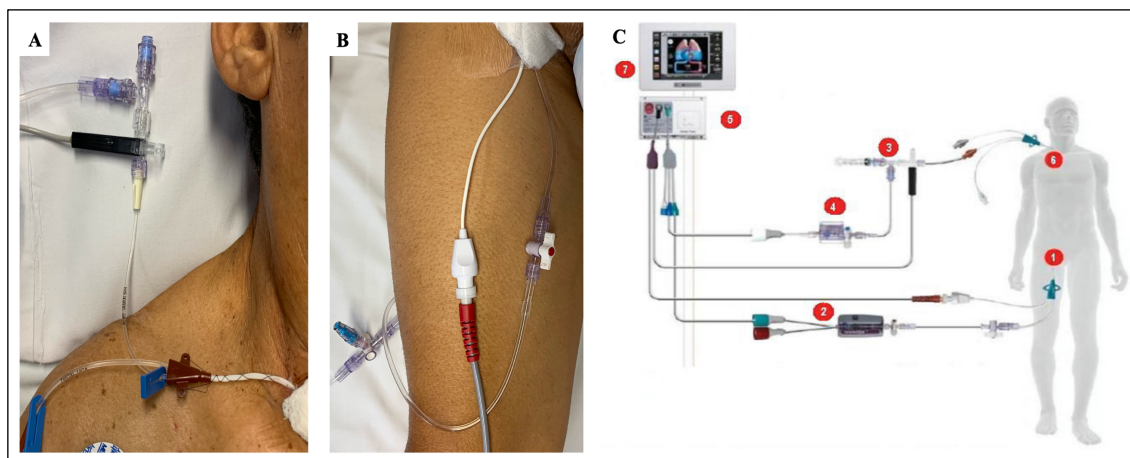
A monitorização pela TDTP foi realizada pelo sistema *VolumeView*[®] (*Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA*), composto por uma conexão em "T" (termistor proximal) conectada ao cateter venoso central e a um transdutor de pressão padrão da unidade. O cateter dedicado (termistor distal) foi locado na artéria femoral e conectado a um transdutor de pressão específico do sistema. Ambos os transdutores foram conectados ao monitor clínico - Plataforma *EV1000*[®] (*Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA*) (**Fig. 7**).

Figura 6 - Descrição da sequência de ações para a realização do protocolo.



RM: revascularização miocárdica; FeVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; DCI: dispositivos cardíacos implantáveis; PCR: parada cardiorrespiratória; DAV: dispositivo de assistência ventricular; PIA: pressão intra-abdominal; HAP: hipertensão arterial pulmonar; iNO: óxido nítrico inalatório; MCP: marcapasso; PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; VCV: ventilação com volume controlado; VC: volume corrente; f: frequência respiratória; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; TDTP: termodiluição transpulmonar; TIE: tomografia de impedância elétrica, SH: salina hipertônica. Fonte: imagem elaborado pelo próprio autor.

Figura 7 - Monitorização pelo sistema *VolumeView*[®] e Plataforma Clínica *EV1000*[®].



A: termistor proximal (preto) no cateter venoso central. **B:** cateter específico na artéria femoral com o termistor distal (vermelho). **C:** conexão do sistema *VolumeView*[®], transdutores de pressão (2 e 4) ao monitor clínico *EV1000*[®] (7). Fonte: Imagens A e B são do próprio autor; imagem C: *Clinical Plataforms: Operator's Manual, 2016. Edwards Lifesciences LLC (Irvine, CA, USA)*.

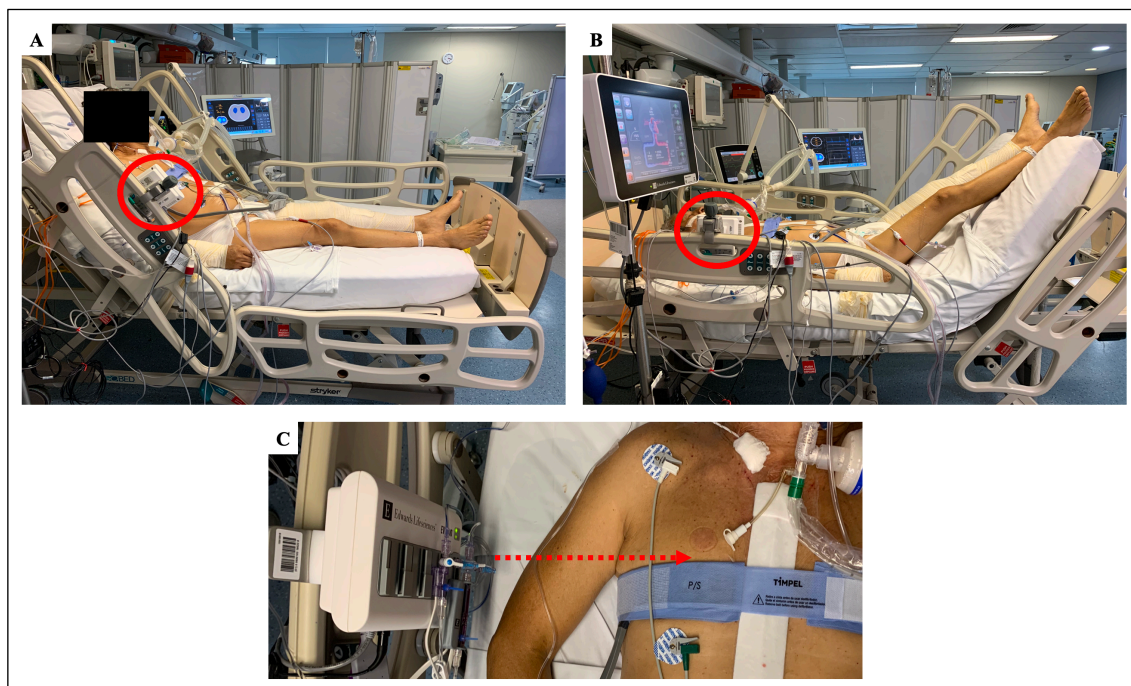
Para a aquisição dos dados da TDTP foi utilizada a infusão de NaCl a 0,9% gelado ($T < 15^{\circ}\text{C}$), com volumes definidos conforme o peso atual do paciente: $< 50 \text{ Kg}$ - volume de 10 mL; entre 50 e 100 Kg - volume de 15 mL e $> 100 \text{ Kg}$ - volume de 20 mL (*Clinical Plataforms: Operator's Manual, 2016. Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA*).

Os transdutores de pressão da PVC e do sistema *VolumeView*[®] foram calibrados em "zero" na posição de decúbito dorsal horizontal, com fixação na grade lateral do leito para garantir o alinhamento ao eixo flebostático durante as mudanças de posição do paciente: semi-reclinada a 45° ou com o tronco em decúbito dorsal horizontal e membros inferiores elevados a 45° durante a manobra de PLR (**Fig. 8**).

Para a realização das medidas de TDTP, inicialmente, foram inseridos na Plataforma Clínica *EV1000*[®] os dados do volume de NaCl 0,9 % injetado, a confirmação da ausência de ressecção pulmonar e a seleção dos parâmetros hemodinâmicos indexados. Utilizou-se a média de três infusões corretas de NaCl 0,9% gelado para cada medida, caso houvesse discrepância ou erro em alguma medida, estas foram descartadas e repetidas, sendo o limite de seis infusões (**Fig. 9**).

Todas as infusões de NaCl 0,9 % gelado foram administradas pelo mesmo pesquisador para reduzir a variabilidade na pressão e no tempo de infusão.

Figura 8 - Eixo flebostático em relação a posição corporal do paciente.



Transdutores de pressão da PVC e do *VolumeView*[®] foram alinhados com o eixo flebostático e fixados na grade de proteção do leito (círculo vermelho). **A:** na posição semi-reclinada em 45°. **B:** durante a execução da manobra de PLR. **C:** detalhe do alinhamento. Fonte: imagens do próprio autor.

Para cada um dos seis momentos, foram registrados os dados de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e PVC, débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), volume sistólico (VS), volume sistólico indexado (VSI), VVS, resistência vascular sistêmica indexada (RVSI), índice do volume diastólico final global (IDFG), índice de sangue intratorácico (ISIT), índice da água extravascular pulmonar (IAPE), índice de permeabilidade vascular pulmonar (IPVP), fração de ejeção global (FEG) e índice de função cardíaca (IFC).

Os dados foram exportados da Plataforma *EV1000*[®] em formato de planilha para análise posterior.

As variáveis IC e VSI foram selecionadas para a análise de correlação com as variáveis da TIE, pois são normalizadas pela ASC e permitem uma avaliação individualizada, reduzindo o impacto de pacientes com diferentes estaturas e pesos corporais durante a análise.

Figura 9 - Interface da Plataforma *EV1000*[®] com o sistema *VolumeView*[®].



A: curva de termodiluição do volume gelado de NaCl (0,9%) injetado. **B:** sequência das medidas para a análise, descarte das medidas incorretas e aceite da média final. Fonte: *Clinical Platforms: Operator's Manual*, 2016. Edwards Lifesciences LLC (Irvine, CA, USA).

4.6.3 Aquisição dos dados obtidos pela TIE

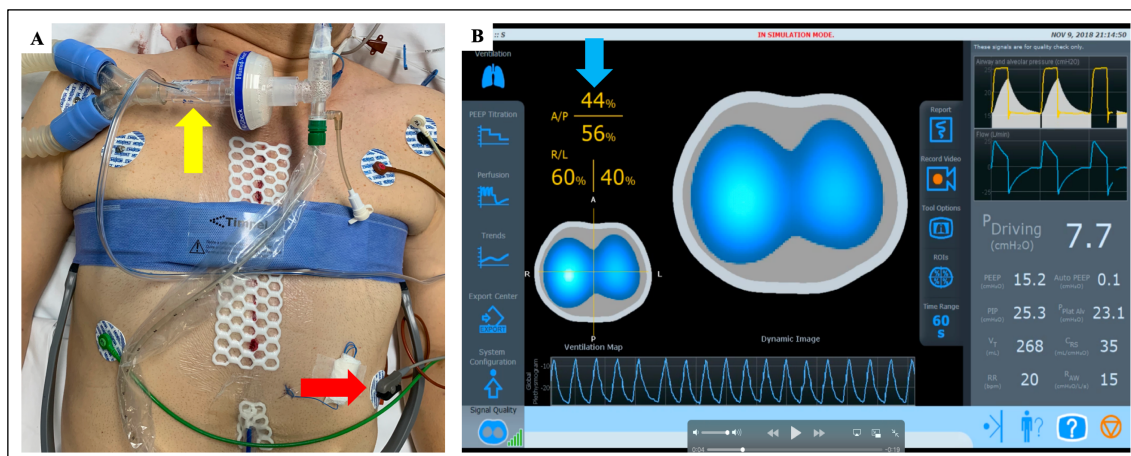
Inicialmente, as cintas direita e esquerda com 16 eletrodos cada foram posicionadas na superfície torácica entre o 4º e o 5º espaço intercostal, o sensor de fluxo (pneumotacógrafo) foi conectado ao circuito do ventilador mecânico e o eletrodo "referência" foi colocado na região abdominal. Foram realizadas as verificações do funcionamento correto dos eletrodos das cintas, do sinal do ECG obtido pelas memas e da monitorização da ventilação (**Fig. 10A e B**).

Foi realizada a aspiração endotraqueal e garantido que o circuito do ventilador mecânico não estivesse em contato com o tórax do paciente, para evitar possíveis oscilações de fluxo no circuito causadas por secreções ou movimentos torácicos durante a pausa inspiratória.

Para realizar a medida de perfusão pulmonar obtida pela SH, mantivemos o volume de infusão fixo em 10 mL e usamos a seguinte relação entre o peso atual do paciente e a concentração de sódio: peso < 75 kg receberam a concentração de 7,5 % e, aqueles com peso ≥ 75 kg, receberam a concentração de 10 %. Todas as infusões de SH foram administradas pelo mesmo pesquisador que realizou as medidas da TDTP.

Após cada medida de TDTP, foi feita uma pausa inspiratória por meio da mudança para o modo ventilatório Pressão de Suporte (PS), com o valor de PS = 0 cmH₂O, mantendo a PEEP específica de cada tempo e o alarme de apneia em 40 segundos. Em seguida, iniciamos a ferramenta de perfusão pulmonar da TIE e realizada a infusão da SH conforme as instruções na tela (**Fig. 11**).

Figura 10 - Monitorização pela TIE *Enlight*[®].



A: posicionamento das cintas no tórax do paciente; sensor de fluxo no circuito do ventilador mecânico (seta amarela) e o eletrodo referência (seta vermelha). **B:** tela da TIE *Enlight*[®] mostrando o mapa da ventilação e a distribuição da ventilação em porcentagens (seta azul) nas regiões pulmonares: anterior (A), posterior (P), direita (R) e esquerda (L); as curvas de pressão e fluxo e os valores de mecânica ventilatória. Fonte: A: imagem do próprio autor. B: interface da TIE *Enlight*[®] (TIMPEL SA, São Paulo, Brasil).

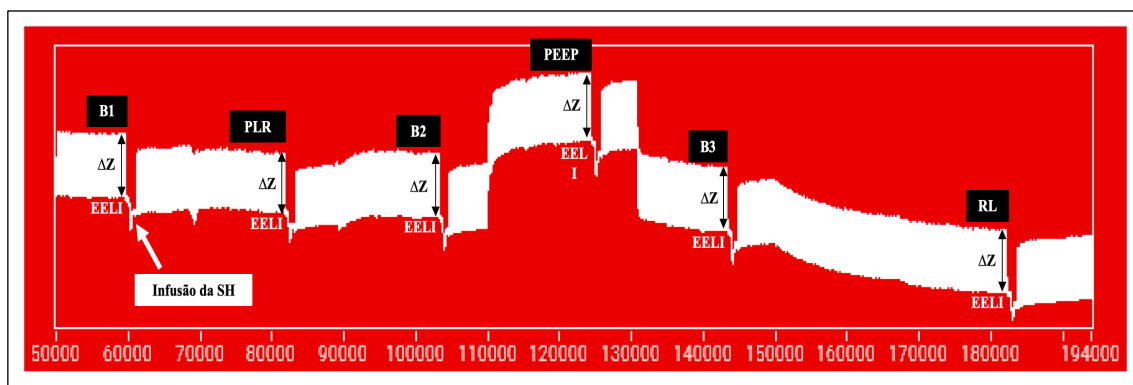
Figura 11 - Ferramenta de perfusão pulmonar da TIE *Enlight*[®].



Os botões “Perfusão” e “Iniciar” eram acionados pelo pesquisador e, sequencialmente, a TIE orientava a colocar o paciente em “Apneia” e, após a identificar a pausa respiratória, “Injete a salina”. Após a infusão, o display “Restaure a ventilação” era mostrado e, por fim, o display de “Processamento”. Ao final, observamos a curva de diluição impedância-tempo processada (seta vermelha) e a distribuição da perfusão em porcentagem (seta amarela) nas regiões pulmonares: anterior (A), posterior (P), direita (R) e esquerda (L). Fonte: interface da TIE *Enlight*[®] (TIMPEL SA, SP, Brasil).

O arquivo "bruto" da TIE foi gravado com a frequência de amostragem de 50 Hz e analisado nos softwares *EIT Analysis Tools versão 8.13* e *EIT Pulsatility Tool versão 1.3.0* (TIMPEL SA, São Paulo, Brasil), desenvolvidos na plataforma *LabVIEW®* (National Instruments, EUA). O primeiro passo da análise foi converter o arquivo bruto (*pim*), extraído da TIE, em um arquivo de imagem (*image*). O arquivo *image* contém o sinal da variação de impedância da ventilação, da perfusão e da pulsatilidade, ou seja, é a soma de todos os pixels da imagem ao longo do tempo (**Fig. 12**).

Figura 12 - Exemplo do arquivo *image* de um paciente do grupo PLR.

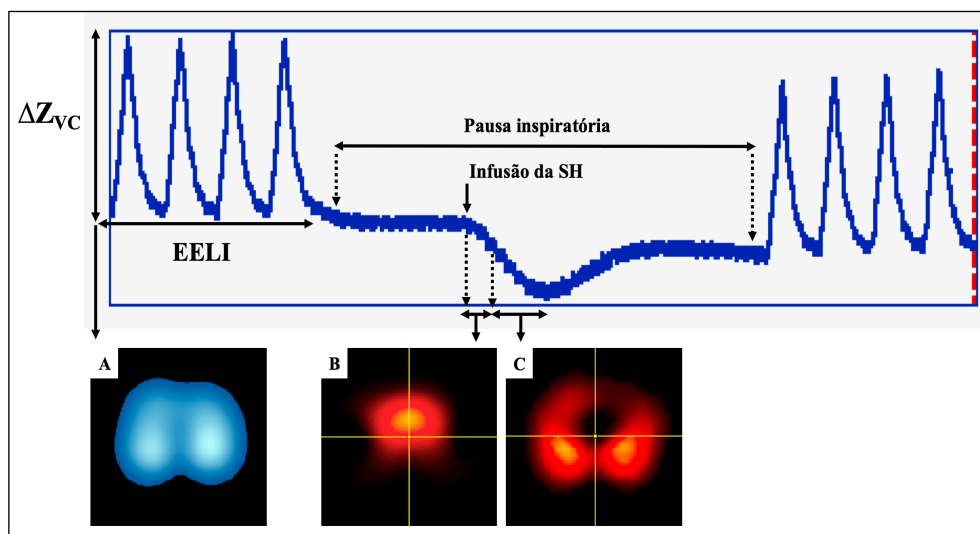


Observe a variação do registro da impedância elétrica nas diferentes fases do protocolo e a identificação da infusão da SH durante a pausa respiratória. Fonte: imagens de arquivo pessoal do próprio autor, geradas pelo software *EIT Analysis Tools* versão 8.13 (TIMPEL SA, São Paulo, Brasil).

No arquivo *image*, após identificar cada infusão de SH, selecionamos quatro ciclos respiratórios, antes de cada infusão, para obter a variação de impedância elétrica global da ventilação, que corresponde ao volume corrente (ΔZ_{VC}) (**Fig. 13**). A ΔZ_{VC} foi utilizada como um fator de correção, o qual será explicado posteriormente.

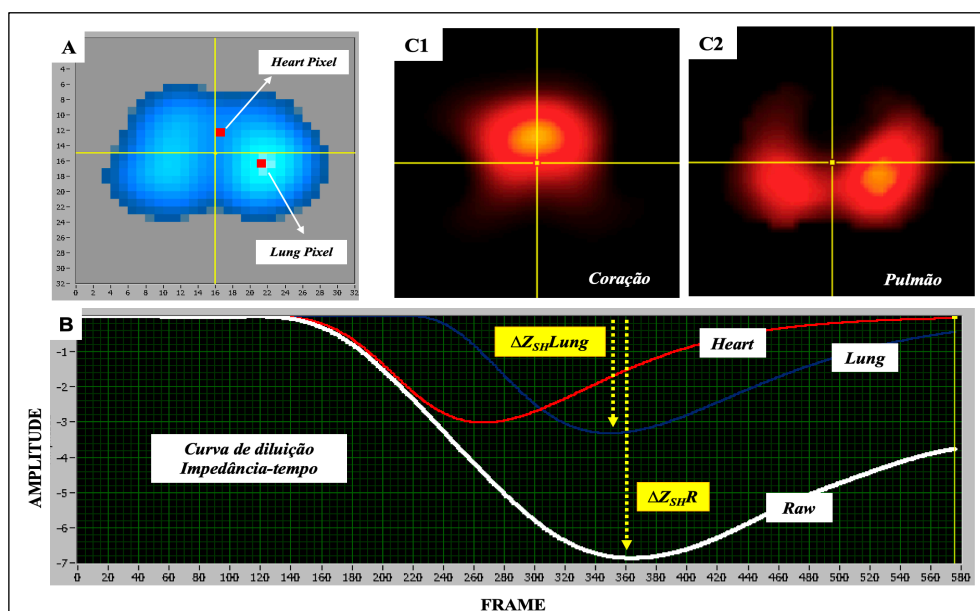
Ainda no arquivo *image*, durante a passagem da SH, foi identificado os pixels cardíacos e pulmonares (**Fig. 14A**). Cada pixel é composto por dois compartimentos: um mais rápido, relacionado à passagem da salina pelo coração direito, e um mais lento, relacionado à passagem da SH pelos pulmões. Cada compartimento apresenta sua própria cinética da primeira passagem e função gama. Dessa forma, são geradas uma curva de diluição impedância-tempo específica do coração (heart, ΔZ_{SHH}), uma específica dos pulmões (*lung*, ΔZ_{SHL}) e curva de diluição impedância-tempo global (*raw*, ΔZ_{SHR}) (**Fig. 14B**). As imagens processadas da passagem da SH pelo coração direito e pelos pulmões estão representadas na **Figura 14 C1 e C2**.

Figura 13 - Cinética da primeira passagem da salina hipertônica (SH).



Observe que a variação da impedância global da ventilação corresponde ao volume corrente (ΔZ_{vc}) e a linha de base da impedância (*end-expiratory lung impedance*, EELI), corresponde a capacidade residual funcional (CRF) e pausa inspiratória com a infusão da SH. **A:** mapa da ventilação obtido pelo ΔZ_{vc} . **B:** mapa da passagem da SH pelo coração direito. **C:** mapa da passagem da SH pelos pulmões. Fonte: imagens do próprio autor, geradas pelo software *EIT Analysis Tools* versão 8.13 (TIMPEL SA, São Paulo, Brasil).

Figura 14 - Método de análise da cinética da primeira passagem da SH.

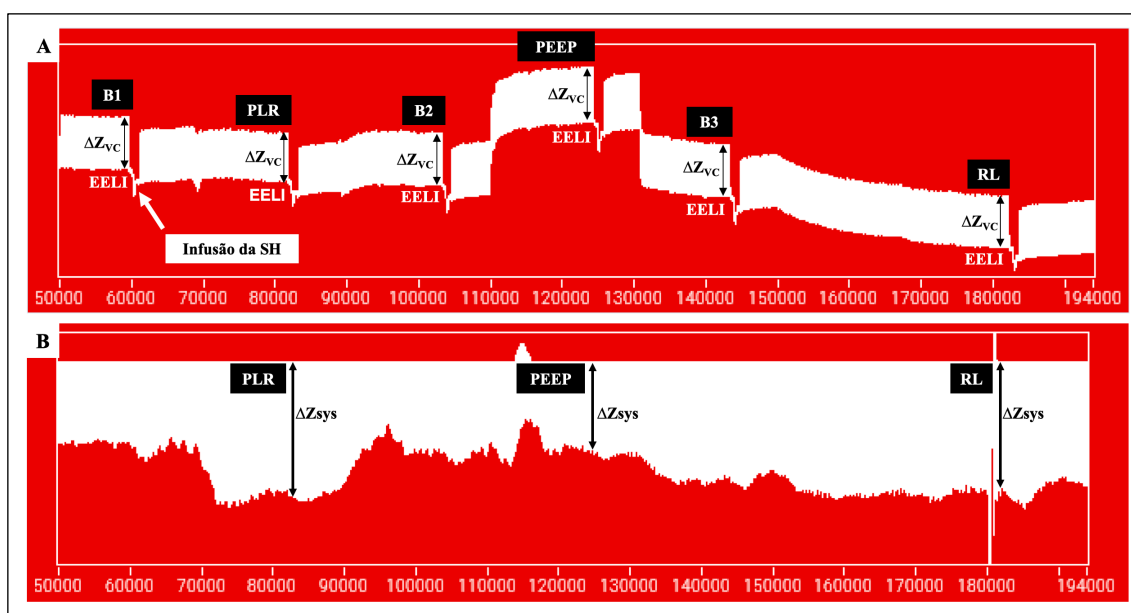


A: imagem exemplificando a localização de um pixel cardíaco (*heart*) e um pulmonar (*lung*). **B:** curva de diluição impedância-tempo global (*raw*), do compartimento mais rápido (*heart*) e do compartimento mais lento (*lung*); as linhas amarelas pontilhadas são a amplitude da variação da curva de diluição impedância-tempo global (ΔZ_{SHR}) e pulmonar (ΔZ_{SHL}). **C:** imagem exemplificando a passagem da SH primeiramente pelo coração (C1) e, posteriormente, pelos pulmões (C2). Fonte: imagens do próprio autor, geradas pelo software *EIT Analysis Tools* versão 8.13 (TIMPEL SA, São Paulo, Brasil).

Para calcular a amplitude da ΔZ_{SH} nas três curvas de diluição impedância -tempo, foi utilizado o inverso da integral da área para corrigir possíveis alterações de amplitude causadas por diferentes tempos de infusão. Considerando o intervalo de tempo de uma sístole, o volume de sangue que gerou a ΔZ_{SHR} é o mesmo que gerou a ΔZ_{SHL} . Portanto, para evitar efeitos somatórios, somente a ΔZ_{SHL} foi utilizada como a variável final para análise neste estudo.

No segundo passo, o arquivo *image* foi filtrado para extrair o sinal da pulsatilidade, utilizando o método *ECG-gated*, que consiste na média coerente de pulsos elétricos com os pulsos de pressão da onda R do ECG, resultando no arquivo *pulsatility*. A ΔZ_{VC} obtida no arquivo *image* permaneceu constante ao longo de todo o protocolo, uma vez que a ventilação pulmonar foi mantida constante. No entanto, a linha de base da impedância (*end-expiratory lung impedance*, EELI), que corresponde à capacidade residual funcional, mostrou diminuição nos momentos PLR e RL e aumento durante a $PEEP_A$ (**Fig. 15A**). No arquivo *pulsatility*, observamos que o aumento da pulsatilidade global é diretamente proporcional ao aumento do volume de sangue intratorácico, e o inverso também é verdadeiro (**Fig. 15B**).

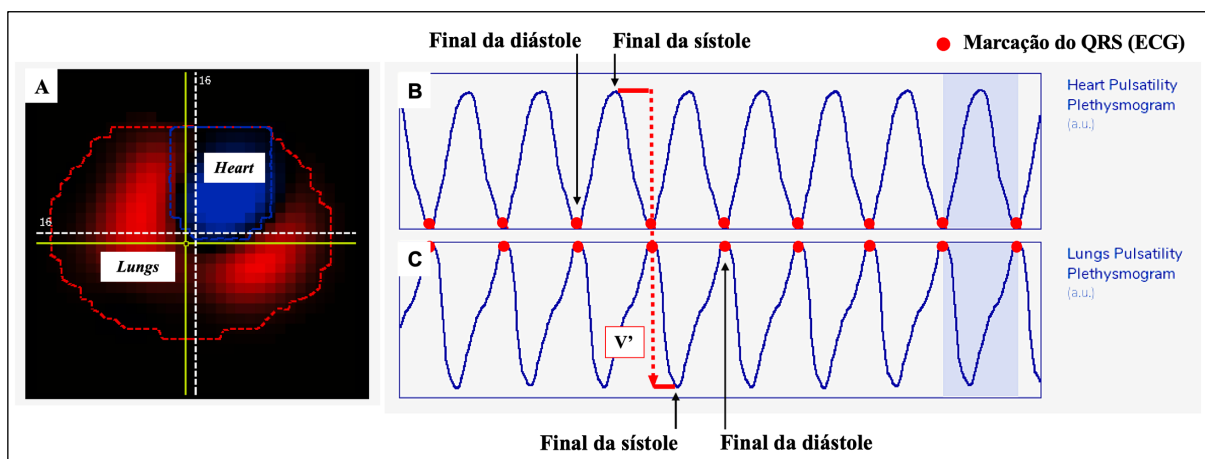
Figura 15 - Exemplo dos arquivos *image* e *pulsatility* de um paciente do grupo PLR.



A: O arquivo *image* mostrando o sinal do pletismograma sem filtro: diminuição na linha de base (EELI) devido o aumento do volume de sangue intratorácico e diminuição da aeração devido a mudança da posição corporal entre B1 e PLR, aumento da EELI devido ao aumento da aeração e diminuição do volume de sangue intratorácico entre os tempos B2 e $PEEP_A$ e diminuição devido ao aumento de volume de sangue intratorácico entre os tempos B3 e RL. **B:** O arquivo *pulsatility* mostrando a imagem filtrada através do método *ECG-gated*: aumento da pulsatilidade global nos tempos PLR e RL e diminuição após a $PEEP_A$. B1a B3: tempos basais; $PEEP$: *positive-end expiratory pressure*; PLR: *passive leg raising*; RL: Ringer lactato. Fonte: arquivo pessoal do próprio autor, geradas pelos softwares *EIT Pulsatility Tool* v.1.3.0 (TIMPEL SA, Brasil).

No arquivo *pulsatility*, foram identificados os pixels cardíacos e pulmonares e, separados os sinais da variação de impedância da pulsatilidade cardíaca e da variação de impedância da pulsatilidade pulmonar (ΔZ_{sys}) (Fig. 16).

Figura 16 - Método de análise da pulsatilidade da TIE *Enlight*[®].



A: imagem exemplificando a localização das áreas de pulsatilidade cardíaca (azul, *heart*) e pulmonar (vermelha, *lungs*). **B:** pletismograma da pulsatilidade cardíaca. **C:** pletismograma da pulsatilidade pulmonar (ΔZ_{sys}). Observem a diminuição da impedância durante a diástole no pletismograma cardíaco devido ao maior volume de sangue intracardíaco e, o aumento da impedância durante a sístole, devido a ejeção do volume sistólico. No pletismograma pulmonar observamos o efeito oposto, pois ao mesmo tempo que o volume ejetado deixa o VE ele chega aos pulmões, diminuindo a impedância local. A seta vermelha tracejada (V') exemplifica o deslocamento do volume sistólico ejetado do coração para o leito vascular pulmonar. O ciclo utilizado para as medidas de pulsatilidade estão marcadas em azul claro no final dos pletismogramas. Fonte: imagens de arquivo pessoal do próprio autor, geradas pelo *software EIT Pulsatility Tool* versão 1.3 (TIMPEL SA, São Paulo, Brasil).

A análise da ΔZ_{sys} foi conduzida durante a execução da TDTP, utilizando os 6000 frames (dois minutos) antes da infusão da salina hipertônica, exatamente o tempo correspondente e coincidente com a realização das três medidas de TDTP. O valor final da ΔZ_{sys} foi obtido ao término completo da realização da TDTP.

Para considerar diferentes geometrias da parede torácica e dos pulmões, o valor da ΔZ_{sys} foi normalizado pela ΔZ da ventilação causada por um volume corrente de 8 mL/Kg ($\Delta Z_{\text{sys}}/\Delta Z_{\text{VC}}$). Esse novo valor, denominado de ΔZ_{sys} normalizada (ΔZ_{sysN}), foi utilizado como a variável final para a análise

Em resumo, foram coletadas a variação de impedância elétrica da ventilação (ΔZ_{VC}), a variação de impedância elétrica da SH da gama pulmonar (ΔZ_{SHL}) e a variação da impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar normalizada (ΔZ_{sysN}), todas medidas em unidades arbitrárias (U.A.).⁽¹³⁾

Também foram coletadas as demais variáveis obtidas pela TIE: ΔZ_{VC} da região pulmonar não dependente (ΔZ_{VCND}) e dependente (ΔZ_{VCD}), distribuição da ventilação na região pulmonar não dependente (DV_{ND}) e dependente (DV_D), a distribuição da perfusão na região pulmonar não dependente (DP_{ND}) e dependente (DP_D) e as variáveis de mecânica ventilatória: pressão de platô (P_{plat}), a pressão de distensão ou *driving pressure* ($P_{driving}$) e a complacência do sistema respiratório (C_{sr}).

4.6.4 Aquisição dos dados laboratoriais

No início e no final do protocolo, amostras de sangue foram coletadas para a análise dos dados obtidos pela gasometria arterial, gasometria venosa e dosagem de lactato arterial, sódio e cloro no plasma sanguíneo.

4.7 Randomização

Foi realizada por meio de uma lista randômica gerada por computador - *software* Microsoft® Excel versão 16.16.27 (201012).

4.8 Cálculo da amostra

Para o cálculo da amostra foi utilizado o programa “*R software, a language and environment for statistical computing and graphics*”, versão 4.3.1 (R Core Team (2016). “*R: A language and environment for statistical computing*”. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). URL: (<https://www.r-project.org/>).

O coeficiente de correlação entre medidas foi determinado arbitrariamente e não com o objetivo de encontrar uma correlação forte entre os métodos, pois esse objetivo diminuiria muito o número de indivíduos na amostra. Da mesma forma, determinamos o valor do coeficiente de correlação intra-sujeitos em 0,1, para identificarmos pequenas mudanças entre as intervenções realizadas dentro de um mesmo indivíduo.

Para um coeficiente de correlação entre medidas de 0,6 e um coeficiente de correlação intra-sujeitos de 0,1, considerando 6 medidas para cada indivíduo, poder (1- β) de 0,8 e significância estatística (α) de 0,05, foram necessários 28 pacientes.

4.9 Análise estatística

Para verificar se os dados possuíam ou não distribuição normal foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk*. Foram realizados procedimentos de *bootstrapping* (1000 reamostragens; método *bias corrected accelerated [BCa]*) para corrigir possíveis desvios de normalidade na distribuição da amostra, fundamentar a utilização de testes paramétricos e garantir uma maior confiabilidade do IC95%.⁽⁸¹⁾

A comparação entre grupos para as variáveis quantitativas contínuas não pareadas foi realizada pelo teste t-Student, enquanto para as pareadas, o teste t-Student pareado. O pressuposto de homogeneidade de variância foi avaliado por meio do teste de *Levene*.

A comparação entre grupos para as variáveis quantitativas categóricas foi realizada pelo teste de Qui-Quadrado ou teste Exato de Fisher, quando apropriados.

Para comparar as variáveis quantitativas contínuas entre os seis tempos do protocolo, foi utilizado os testes de análise de variância medidas repetidas (ANOVA-RM) fatorial ou de uma via (*one-way*). A homogeneidade das variâncias entre os grupos foi avaliada pelo teste de *Levene* e a esfericidade pelo teste de *Mauchly*. Caso a esfericidade não fosse assumida ($p < 0,05$), foi aplicada a correção de *Greenhouse-Geiser* para valores da estatística *W* de *Mauchly* inferiores a 0,75 ou a correção de *Huynh-Feldt* para valores superiores a 0,75. Para a análise *post hoc*, foi utilizada a correção para múltiplos testes de *Bonferroni*.

Para analisar a correlação entre as variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} e VSI vs. ΔZ_{SYSN} entre os seis momentos do protocolo, foi utilizado o teste de correlação para medidas repetidas (*repeated measures correlation [RMcorr]*), pois apresenta um maior poder estatístico na análise ao longo do tempo. O coeficiente de correlação global (r_{RM}) considera todas as medidas repetidas dentro de cada sujeito (*within subjects*) e, tratando cada sujeito como um fator, ajusta estatisticamente a variabilidade interindividual para lidar com a não independência entre as observações. Ao eliminar a variabilidade medida entre os sujeitos, o teste oferece um melhor ajuste linear para cada sujeito utilizando linhas de regressão paralelas (com a mesma inclinação) mas com interceptos variáveis.⁽⁸²⁾

A associação linear entre as medidas obtidas pela TIE (variáveis dependentes) em relação às mudanças nas medidas obtidas pela TDTP (variáveis independentes) foi testada por modelos lineares.

Primeiramente, construímos um modelo linear múltiplo (LM) sem *Offset* para representar a diferença entre os valores brutos e os valores centrados em zero e, assim, reduzir o viés sistemático e a multicolinearidade. Neste modelo, foi considerada apenas a variabilidade

entre os sujeitos, com cada sujeito incluído individualmente. O resultado nos fornece o coeficiente de regressão linear (beta [β]) e o tamanho do efeito medido pelo coeficiente de determinação múltiplo (R^2 múltiplo), que considera as duas variáveis independentes, e pelo coeficiente de determinação múltiplo ajustado (R^2 ajustado), que considera o ajuste do modelo pelo número de variáveis independentes.

Em seguida, foi utilizado um modelo linear de efeito misto (*linear-mixed model [LMM]*), considerando cada sujeito como efeito aleatório e as intervenções intra-sujeitos como efeito fixo. Neste modelo, o coeficiente de regressão linear (beta [β]) é calculado por meio da abordagem de análise de variância, incorporando a soma dos quadrados da variação no nível do sujeito. As medidas de tamanho de efeito incluem a variabilidade aleatória entre os sujeitos (coeficiente de correlação intra-classe [ICC] ou Pseudo R^2 entre sujeitos), a variabilidade explicada pelos preditores fixos intra-sujeitos (Pseudo R^2 intra-sujeitos ou marginal) e a variabilidade explicada pelos preditores fixos e aleatórios juntos (Pseudo R^2 total ou condicional).⁽⁸³⁾

A concordância entre medidas foi definida como a porcentagem de “boas concordâncias” durante mudanças induzidas e controladas, ou seja, a habilidade que um método possui em “rastrear” outro. A construção do gráfico de dispersão de 4 quadrantes (*4-quadrant plot*) permite avaliar a concordância em direção e magnitude entre os pares das variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} e VSI vs. ΔZ_{sysN} .^(84, 85) A taxa de concordância (TC) foi definida como a soma dos pontos onde ambos os pares de medidas mostraram variação na mesma direção e magnitude, excluindo os pontos com variação entre -10% a 10%, referentes à zona central do gráfico (zona de exclusão), considerando este o erro esperado da média de três medidas da TDTP.⁽⁸⁶⁾ Foi considerado o valor da TC $\geq 90\%$ como um desempenho de tendência aceitável.^(86, 87)

Foram construídas curvas de características de operação do receptor (*receiver operating characteristics curve [ROC]*) para avaliar a eficácia dos valores absolutos da VVS em cada linha de base e suas variações absolutas após cada intervenção, assim como as variações percentuais no VS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} durante cada intervenção, como preditores de responsividade à infusão de fluido. A responsividade ao fluido foi definida como o aumento maior que 15 % no valor do VS entre os tempos Basal 3 e RL (após a infusão de 500 mL de Ringer lactato).^(11, 57, 60) A área abaixo da curva (*area under the curve [AUC]*) com seu respectivo IC95% e acurácia foram calculadas, assim como os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e *likelihood ratio* positivo e negativo para o ponto de corte que maximizasse o índice de Youden ([sensibilidade (%) + especificidade (%) - 100).

Os resultados das variáveis contínuas serão apresentados como média e desvio padrão (DP) ou mediana e percentis 25 % e 75 % quando apropriados e, das variáveis categóricas, como frequência absoluta e porcentagem.

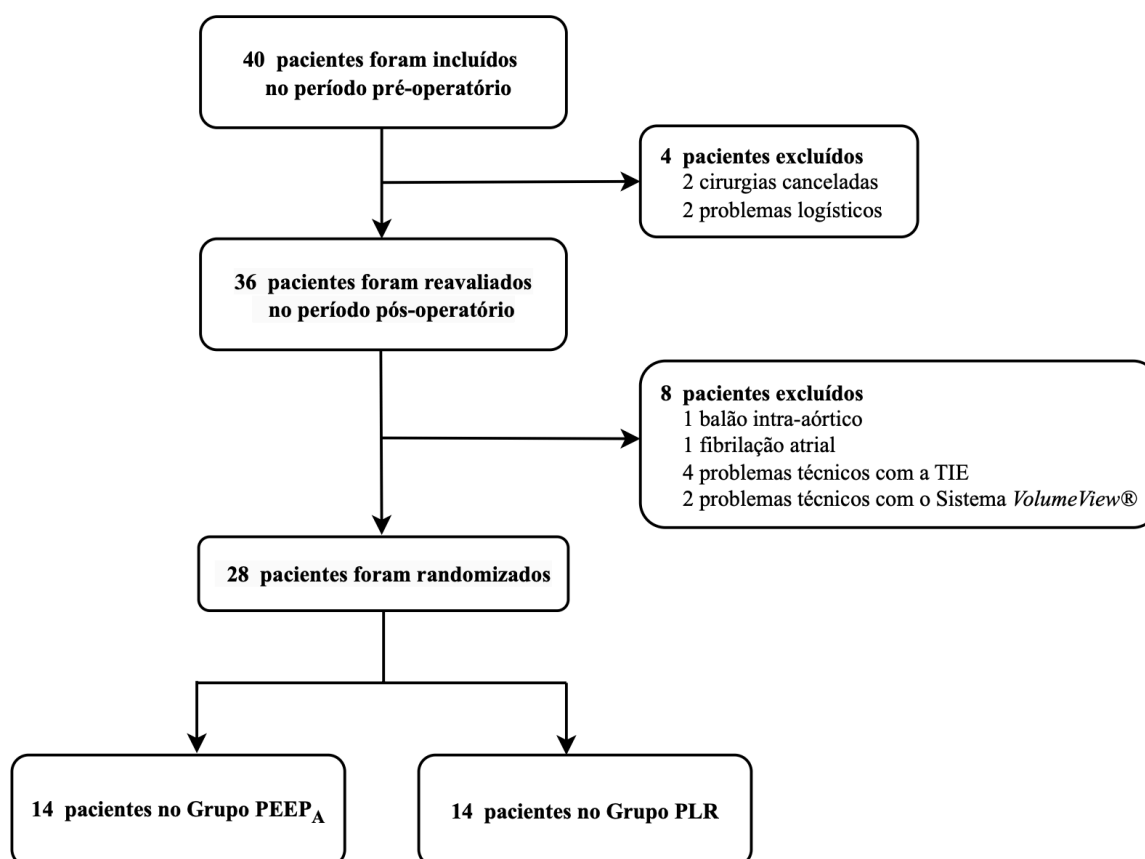
Utilizamos um valor de $p < 0,05$ como critério para indicar significância estatística.

As análises dos testes de hipótese e as apresentações gráficas foram realizadas nos softwares: “*Statistical Package for the Social Sciences*” versão 27 (SPSS®, Inc, Chicago, IL) e “*R software, a language and environment for statistical computing and graphics*”, versão 4.3.1 (R Core Team (2016). “*R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*). URL: (<https://www.r-project.org/>).

5. RESULTADOS

Durante o período de recrutamento do estudo, 40 pacientes foram elegíveis no período pré-operatório. No dia da cirurgia, quatro pacientes foram excluídos: dois devido ao cancelamento da cirurgia e dois devido a problemas logísticos. Entre os 36 elegíveis no período pós-operatório imediato, oito foram excluídos: um devido à necessidade de balão intra-aórtico, um devido à fibrilação atrial, quatro devido a problemas técnicos com a TIE e dois devido a problemas técnicos com o sistema *VolumeView*[®]. Ao final, foram randomizados 28 pacientes para os grupos do estudo. (Fig. 17).

Figura 17 - Diagrama de fluxo do estudo.



RM: revascularização miocárdica; TIE: tomografia de impedância elétrica; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*.

5.1 Análise das variáveis demográficas e clínicas

Os grupos PEEP_A e PLR demonstraram homogeneidade em relação aos dados demográficos e características clínicas do pré-operatório, com igual predominância do gênero masculino (79 %) e, respectivamente, a média da idade foi de 62 (6) anos vs. 58 (11) anos ($p = 0,212$), a média

do índice de massa corpórea (IMC) foi de 27 (4) Kg/m² vs. 29 (6) Kg/m² (p = 0,308) e a média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FeVE) foi de 59 (7) % vs. 60 (5) % (p = 0,621). As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) com 79 % vs. 71 % (p = 1,000), diabetes mellitus com 43 % em ambos os grupos, dislipidemia com 43 % vs. 35 % (p = 0,430), tabagismo com 50 % vs. 71 % (p = 0,246) e infarto agudo do miocárdio prévio com 43 % vs. 50 % (p = 0,705) (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Dados demográficos e características clínicas pré-operatórias.

Variáveis	Grupo PEEP _A (n = 14)	Grupo PLR (n = 14)	p - valor
Gênero masculino, n (%)	11 (79)	11 (79)	NA
Idade (anos), média (DP)	62 (6)	58 (11)	0,212*
Peso (Kg), média (DP)	73 (11)	82 (14)	0,081*
PCP (Kg), média (DP)	59 (7)	62 (9)	0,280*
Altura (cm), média (DP)	163 (7)	167 (9)	0,192*
IMC (Kg/m ²), média (DP)	27 (4)	29 (6)	0,308*
FeVE (%), média (DP)	59 (7)	60 (5)	0,621*
HAS, n (%)	11 (79)	10 (71)	1,000°
Diabetes mellitus, n (%)	6 (43)	6 (43)	NA
Dislipidemia, n (%)	6 (43)	4 (35)	0,430§
Tabagismo, n (%)	7 (50)	10 (71)	0,246§
IAM prévio, n (%)	6 (43)	7 (50)	0,705§

* Teste-t de Student independente após *bootstrapping*, §Teste de Qui-quadrado, °Teste Exato de Fisher. PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; PCP: peso corpóreo previsto; IMC: índice de massa corporal; FeVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio.

No pós-operatório imediato, também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos PEEP_A e PLR, respectivamente, em relação aos dados de ventilação mecânica, valor da PmVA (12 [2] cmH₂O vs. 12 [1] cmH₂O; p = 0,239), valor total da PEEP_A, (17,4 [1,8] cmH₂O vs. 16,8 [0,8] cmH₂O; p = 0,239); bem como dos dados de exames laboratoriais, valores do Escore Fisiológico Agudo Simplificado III (SAPS III, 37 [7] pontos vs. 36 [6] pontos; p = 0,818), tempo de circulação extracorpórea (CEC, 86 [23] min. vs. 98 [25]

min.; $p = 0,208$) e balanço hídrico registrado no intraoperatório (2.606 [764] mL vs. 2.258 [961] mL; $p = 0,306$) (**Tabela 8**).

Os fármacos mais utilizados nos grupos PEEP_A e PLR, respectivamente, foram (**Tabela 8**):

- Norepinefrina: prevalência de 57 % em ambos os grupos;
- Dobutamina: prevalência de 43 % vs. 35 % ($p = 0,699$);
- Nitroglicerina: prevalência de 29 % vs. 14 % ($p = 0,648$);
- Nitroprussiato do sódio: prevalência de 7 % em ambos os grupos.

Os valores médios das dosagens dos fármacos utilizadas no início do protocolo para os grupos PEEP_A e PLR foram, respectivamente:

- Norepinefrina: 0,08 (0,07) $\mu\text{g/Kg/min}$ vs. 0,06 (0,04) $\mu\text{g/Kg/min}$ ($p = 0,612$);
- Dobutamina: 3,78 (1,28) $\mu\text{g/Kg/min}$ vs. 3,56 (2,09) $\mu\text{g/Kg/min}$ ($p = 0,840$);
- Nitroglicerina: 1,04 (0,75) $\mu\text{g/Kg/min}$ e 1,03 (0,11) $\mu\text{g/Kg/min}$;
- Nitroprussiato de sódio: 0,07 $\mu\text{g/Kg/min}$ em ambos os grupos.

As dosagens foram mantidas constantes durante todo o protocolo.

No grupo PEEP_A, 13 pacientes (96 %) foram responsivos ao fluido e, no Grupo PLR, 10 pacientes (71 %) ($p = 1,000$). A média do tempo de internação na UTI foi de 3 dias para ambos os grupos ($p = 0,909$); de internação hospitalar foi de 11 (3) dias para o grupo PEEP_A e 12 (4) dias para o grupo PLR ($p = 0,680$) e não houve óbitos (**Tabela 8**).

Com finalidade didática, definimos a sequência dos tempos **Basal 1 - PEEP_A - Basal 2 - PLR - Basal 3 - RL** para apresentar os resultados, no entanto, a análise foi conduzida respeitando a posição de cada basal em relação à sua intervenção proposta no desenho do estudo.

A ANOVA-RM, utilizando como fator os grupos PEEP_A ($n = 14$) e PLR ($n = 14$), não mostrou diferença estatisticamente significantes para as variáveis obtidas pela TDTP (**Anexos D e E**), TIE (**Anexos F e G**), gasométricas e laboratoriais (**Anexo H**). Portanto, foi realizada a ANOVA-RM de uma via, utilizando um grupo único ($n = 28$), comparando apenas os tempos descritos.

Tabela 8 - Características clínicas, exames laboratoriais do pós-operatório imediato e tempo de internação.

Variáveis	Grupo PEEP _A (n = 14)	Grupo PLR (n = 14)	p - valor
VC 8 mL/Kg do PCP (mL), média (DP)	472 (58)	499 (74)	0,314*
Frequência respiratória (irpm)	18	18	NA
FiO ₂	0,6	0,6	NA
PmVA (cmH ₂ O), média (DP)	12 (2)	12 (1)	0,239*
PPLAT (cmH ₂ O), média (DP)	19 (2)	20 (2)	0,285*
Pressão de Pico (cmH ₂ O), média (DP)	24 (3)	25 (3)	0,685*
P _{driving} (cmH ₂ O), média (DP)	11 (2)	12 (2)	0,590*
Csr (mL/cmH ₂ O), média (DP)	39 (6)	40 (11)	0,812*
PEEP basal (cmH ₂ O)	8	8	NA
PEEP _A (cmH ₂ O), média (DP)	17,4 (1,8)	16,8 (0,8)	0,239*
ΔPEEP _A (cmH ₂ O), média (DP)	9,43 (1,8)	8,79 (0,8)	NA
SAPS III, média (DP)	37 (7)	36 (6)	0,818*
CEC (min), média (DP)	86 (23)	98 (25)	0,208*
Anóxia (min), média (DP)	69 (17)	84 (23)	0,063*
Plaquetas (mm ³), média (DP)	164.429 (46.827)	154.070 (67.231)	0,658*
Hemoglobina (%), média (DP)	11 (1)	11 (2)	0,936*
Hematócrito (g/dL), média (DP)	32 (4)	32 (4)	0,819*
Bilirrubina (mg/dL), média (DP)	1,1 (0,7)	1,2 (0,3)	0,691*
Creatinina (mg/dL), média (DP)	1,1 (0,5)	1,1 (0,3)	0,994*
Leucócitos (mm ³), média (DP)	19.399 (21.941)	21.682 (36.901)	0,867*
Temperatura sanguínea (°C), média (DP)	36,2 (0,7)	35,9 (1,1)	0,474*
Balanço hídrico (mL), média (DP)	2.606 (764)	2.258 (961)	0,306*
Balanço sanguíneo (mL), média (DP)	-288 (191)	-308 (176)	0,754*
Norepinefrina, n (%)	8 (57)	8 (57)	NA
Dobutamina, n (%)	6 (43)	5 (35)	0,699 [§]
Nitroglicerina, n (%)	4 (29)	2 (14)	0,648 [°]
Nitroprussiato de sódio, n (%)	1 (7)	1 (7)	NA
Pacientes responsivos ao fluido, n (%)	13 (93)	10 (71)	1,000 [°]
Internação na UTI (dias), média (DP)	3 (1)	3 (2)	0,909*
Internação hospitalar (dias), média (DP)	11 (3)	12 (4)	0,680*
Óbito, n (%)	0	0	NA

* Teste-t de Student independente após *bootstrapping*, [§] Teste de Qui-quadrado, [°] Teste Exato de Fisher. NA: não aplicável. PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; VC: volume corrente; PCP: peso corpóreo previsto; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; PmVA: pressão média das vias aéreas; PPLAT: pressão de platô; P_{driving}: *driving pressure*; Csr: complacência do sistema respiratório; PEEP_A: valor total durante o aumento; ΔPEEP: variação do aumento; SAPS III: Escore Fisiológico Agudo Simplificado III; CEC: circulação extracorpórea; UTI: unidade de terapia intensiva.

5.2 Análise ao longo dos seis tempos estudados

5.2.1 Análise das variáveis obtidas pela TDTP

5.2.1.1 Índice cardíaco

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (2,5 [0,6] L/min/m² vs. 2,4 [0,5] L/min/m²; p = 1,000), entre os tempos B1 vs. B3 (2,5 [0,6] L/min/m² vs. 2,6 [0,6] L/min/m²; p = 0,514) e houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B2 vs. B3 (2,4 [0,5] L/min/m² vs. 2,6 [0,6] L/min/m²; p = 0,004) (**Tabela 9**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. PEEP_A (2,5 [0,6] L/min/m² vs. 2,1 [0,6] L/min/m²; p < 0,001), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (2,4 [0,5] L/min/m² vs. 3,1 [0,6] L/min/m²; p < 0,001) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (2,6 [0,6] L/min/m² vs. 3,2 [0,7] L/min/m²; p < 0,001) (**Tabela 9**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (2,1 [0,6] L/min/m² vs. 3,1 [0,6] L/min/m²; p < 0,001), entre os tempos PEEP_A vs. RL (2,1 [0,6] L/min/m² vs. 3,2 [0,7] L/min/m²; p < 0,001) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (3,1 [0,6] L/min/m² vs. 3,2 [0,7] L/min/m²; p = 1,000) (**Tabela 9**).

5.2.1.2 Volume sistólico

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (48 [13] mL/b vs. 47 [12] mL/b; p = 1,000), entre os tempos B1 vs. B3 (48 [13] mL/b vs. 50 [13] mL/b; p = 0,068) e houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B2 vs. B3 (47 [12] mL/b vs. 50 [13] mL/b; p = 0,001) (**Tabela 9**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. PEEP_A (48 [13] mL/b vs. 41 [13] mL/b; p < 0,001), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (47 [12] mL/b vs. 62 [13] mL/b; p < 0,001) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (50 [13] mL/b vs. 64 [15] mL/b; p < 0,001) (**Tabela 9**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos

valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (41 [13] mL/b vs. 62 [13] mL/b; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (41 [13] mL/b vs. 64 [15] mL/b; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (62 [13] mL/b vs. 64 [15] mL/b; $p = 1,000$) (**Tabela 9**).

5.2.1.3 Volume sistólico indexado

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (25,7 [6,9] mL/m²/b vs. 25,3 [6,4] mL/m²/b; $p = 1,000$), houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B1 vs. B3 (25,7 [6,9] mL/m²/b vs. 27,2 [6,7] mL/m²/b; $p = 0,036$) e entre os tempos B2 vs. B3 (25,6 [6,4] mL/m²/b vs. 27,2 [6,7] mL/m²/b; $p < 0,001$) (**Tabela 9**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (25,7 [6,9] mL/m²/b vs. 22,0 [6,9] mL/m²/b; $p < 0,001$), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (25,3 [6,4] mL/m²/b vs. 33,4 [6,8] mL/m²/b; $p < 0,001$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (27,2 [6,7] mL/m²/b vs. 34,8 [8,2] mL/m²/b; $p < 0,001$) (**Tabela 9**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (22,0 [6,9] mL/m²/b vs. 33,4 [6,8] mL/m²/b; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (22,0 [6,9] mL/m²/b vs. 34,8 [8,2] mL/m²/b; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (33,4 [6,8] mL/m²/b vs. 34,8 [8,2] mL/m²/b; $p = 1,000$) (**Tabela 9**).

5.2.1.4 Variação do volume sistólico

Na comparação entre os tempos basais, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (17 [7] % vs. 17 [7] %; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (17 [7] % vs. 16 [7] %; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (17 [7] % vs. 16 [7] %; $p = 0,893$) (**Tabela 9**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve aumento estatisticamente significativo na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (17 [7] % vs. 22 [9] %; $p < 0,001$), diminuição estatisticamente significativa entre os tempos Basal 2 vs. PLR (17 [7] % vs. 10 [6] %; $p < 0,001$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (16 [7] % vs. 10 [5] %; $p < 0,001$) (**Tabela 9**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (22 [9] % vs. 10 [6] %; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (22 [9] % vs. 10 [5] %; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (10 [6] % vs. 10 [5] %; $p = 1,000$) (**Tabela 9**).

5.2.2 Análise das variáveis obtidas pela TIE

5.2.2.1 Variação da impedância elétrica da SH na gama pulmonar (ΔZ_{SHL})

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (0,035 [0,012] U.A. vs. 0,034 [0,013] U.A.; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (0,035 [0,012] U.A. vs. 0,036 [0,013] U.A.; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (0,034 [0,013] U.A. vs. 0,035 [0,013] U.A.; $p = 0,714$) (**Tabela 9**).

Entre os tempos basais e as intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (0,035 [0,012] U.A. vs. 0,031 [0,013] U.A.; $p = 0,092$), houve aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (0,034 [0,013] U.A. vs. 0,042 [0,017] U.A.; $p = 0,001$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (0,036 [0,013] U.A. vs. 0,043 [0,017] U.A.; $p < 0,001$) (**Tabela 9**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (0,031 [0,013] U.A. vs. 0,042 [0,017] U.A.; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (0,031 [0,013] U.A. vs. 0,043 [0,017] U.A.; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (0,042 [0,017] U.A. vs. 0,043 [0,017] U.A.; $p = 1,000$) (**Tabela 9**).

5.2.2.2 Variação da impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar normalizada (ΔZ_{sysN})

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (0,025 [0,009] U.A. vs. 0,024 [0,009] U.A.; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (0,025 [0,009] U.A. vs. 0,026 [0,010] U.A.; $p = 0,698$) e houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B2 vs. B3 (0,024 [0,009] U.A. vs. 0,026 [0,010] U.A.; $p = 0,005$) (**Tabela 9**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (0,025 [0,009] U.A. vs. 0,021 [0,009] U.A.; $p < 0,001$), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (0,024

[0,009] U.A. vs. 0,030 [0,010] U.A.; $p = 0,002$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (0,026 [0,010] U.A. vs. 0,033 [0,010] U.A.; $p < 0,001$) (**Tabela 9**).

Entre as intervenções; houve diferença estatisticamente significante na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (0,021 [0,009] U.A. vs. 0,030 [0,010] U.A.; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (0,021 [0,009] U.A. vs. 0,033 [0,010] U.A.; $p < 0,001$) e entre os tempos PLR vs. RL (0,030 [0,010] U.A. vs. 0,033 (0,010) U.A.; $p = 0,006$) (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Análise das principais variáveis hemodinâmicas obtidas pela TDTP e TIE ao longo dos seis tempos estudados.

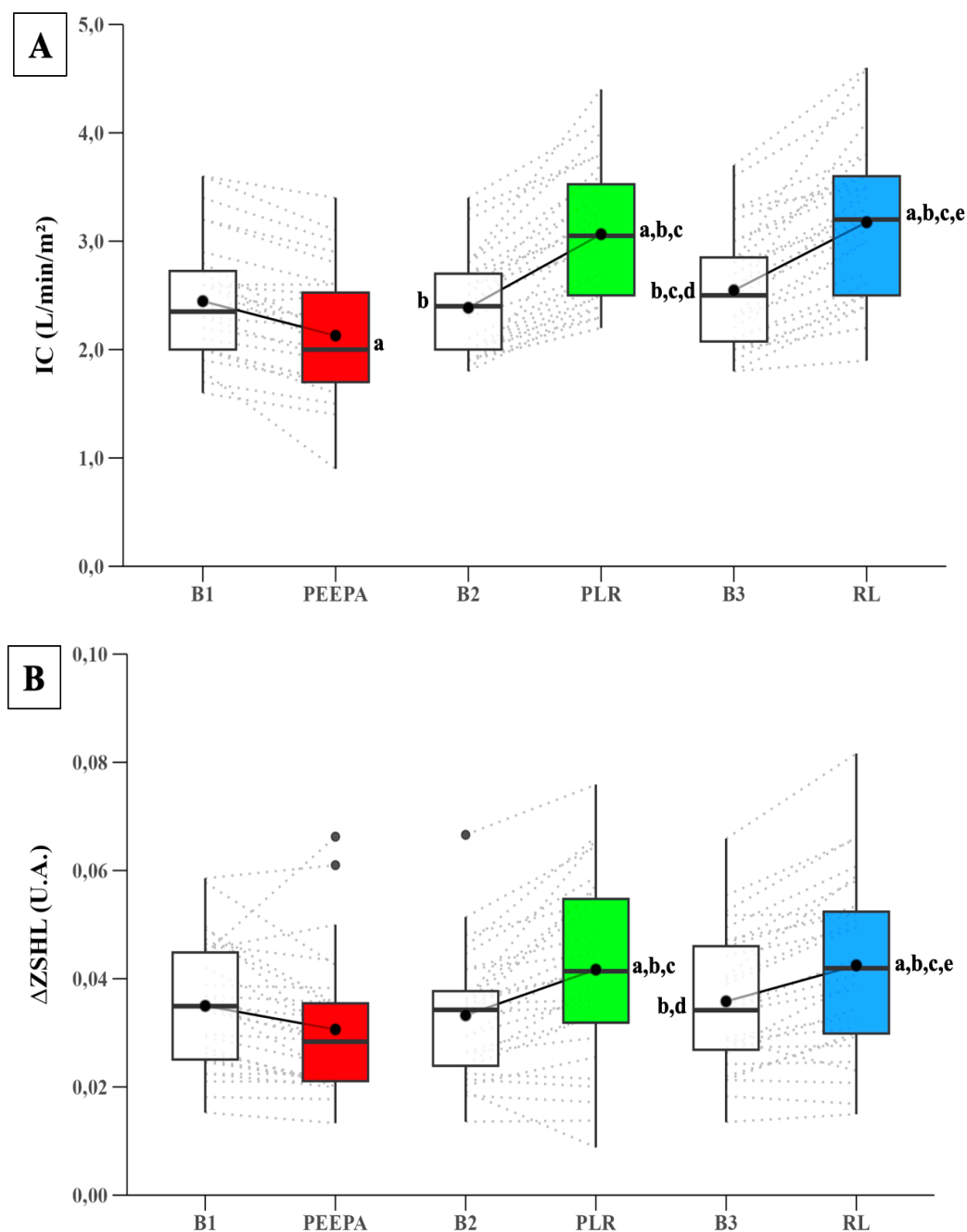
Variáveis Média (DP)	AMBOS OS GRUPOS (n = 28)					
	IC (L/min/m ²)	VS (mL/b)	VSI (mL/m ² /b)	VVS (%)	ΔZ_{SHL} (U.A.)	ΔZ_{sysN} (U.A.)
Basal 1	2,5 (0,6)	48 (13)	25,7 (6,9)	17 (7)	0,035 (0,012)	0,025 (0,009)
PEEP _A	2,1 (0,6) ^a	41 (13) ^a	22,0 (6,9) ^a	22 (9) ^a	0,031 (0,013)	0,021 (0,009) ^a
Basal 2	2,4 (0,5) ^b	47 (12) ^b	25,3 (6,4) ^b	17 (7) ^b	0,034 (0,013)	0,024 (0,009) ^b
PLR	3,1 (0,6) ^{a,b,c}	62 (13) ^{a,b,c}	33,4 (6,8) ^{a,b,c}	10 (6) ^{a,b,c}	0,042 (0,017) ^{a,b,c}	0,030 (0,010) ^{a,b,c}
Basal 3	2,6 (0,6) ^{b,c,d}	50 (13) ^{b,c,d}	27,2 (6,7) ^{a,b,c,d}	16 (7) ^{b,d}	0,036 (0,013) ^{b,d}	0,026 (0,010) ^{b,c,d}
RL	3,2 (0,7) ^{a,b,c,e}	64 (15) ^{a,b,c,e}	34,8 (8,2) ^{a,b,c,e}	10 (5) ^{a,b,c,e}	0,043 (0,017) ^{a,b,c,e}	0,033 (0,010) ^{a,b,c,e}
* <i>p</i> - valor (tempo)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

* Teste de ANOVA-RM de uma via. Letras em sobrescrito indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEP_A; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3.

PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; RL: infusão de Ringer lactato; IC: índice cardíaco; VS: volume sistólico; VSI: volume sistólico indexado; VVS: variação do volume sistólico; ΔZ_{SHL} : variação da impedância elétrica da salina hipertônica da gama pulmonar; ΔZ_{sysN} : variação da impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar normalizada; b/m: batimento por minuto; mmHg: milímetros de mercúrio; L/min: litros por minuto; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; mL/b: mililitros por batimento; mL/m²/b: mililitros por metro quadrado por batimento; U.A.: unidades arbitrárias.

O comportamento das variáveis IC, VSI, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} , ao longo dos seis tempos do estudo, estão representados na **Figura 18 e 19**.

Figura 18 - Mudanças do IC e da ΔZ_{SHL} ao longo dos seis tempos estudados.

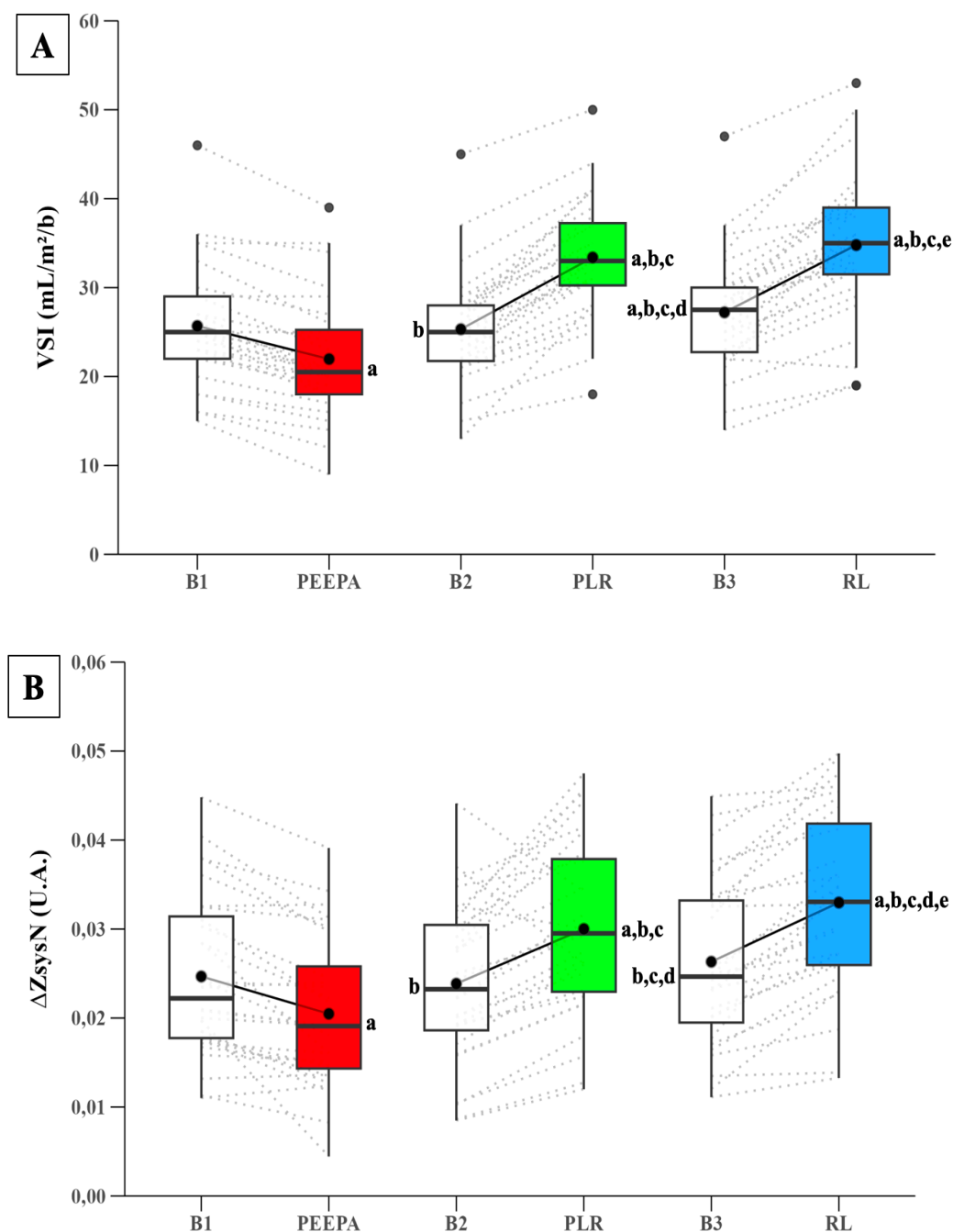


* Teste de ANOVA-RM de uma via. Letras indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEPA; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3.

Linhas contínuas entre os círculos pretos sólidos nos *boxplots* representam a média e linhas tracejadas representam os valores individuais.

A: IC: índice cardíaco. **B:** ΔZ_{SHL} : variação da impedância elétrica da salina hipertônica na gama pulmonar. L/minL/m²: litro por minuto por metro quadrado; U.A.: unidades arbitrárias. B1: Basal 1; PEEPA: aumento da PEEP; B2: Basal2; PLR: *passive leg raising*; B3: Basal 3; RL: Ringer lactato. Fonte: gráficos elaborados pelo próprio autor.

Figura 19 - Mudanças do VSI e da $\Delta Z_{\text{sys}N}$ ao longo dos seis tempos estudados.



* Teste de ANOVA-RM de uma via. Letras indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEPA; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3.

Linhas contínuas entre os círculos pretos sólidos nos *boxplots* representam a média e linhas tracejadas representam os valores individuais

A: VSI: volume sistólico indexado. **B:** $\Delta Z_{\text{sys}N}$: variação da impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar normalizada; mL/m²/b: mililitro por metro quadrado por batimento; U.A.: unidades arbitrárias B1: Basal 1; PEEPA: aumento da PEEP; B2: Basal2; PLR: *passive leg raising*; B3: Basal 3; RL: Ringer lactato. Fonte: gráficos elaborados pelo próprio autor.

5.3 Análise da associação entre as variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} e VSI vs. ΔZ_{sysN}

5.3.1 Considerando os seis tempos estudados

Para cada variável, foi feita uma aquisição para cada um dos 6 tempos, considerando 28 pacientes, temos 168 medidas para cada variável. A análise de correlação de medidas repetidas (RMcorr) entre as variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} mostrou um coeficiente de correlação forte e estatisticamente significativa ($r_{RM} = 0,73$ [IC95% 0,64 a 0,80]; $p < 0,0001$). O resultado entre as variáveis VSI vs. ΔZ_{sysN} também foi estatisticamente significativo, porém, com tamanho de efeito mais forte ($r_{RM} = 0,82$ [IC95% 0,76 a 0,87]; $p < 0,0001$) (**Tabela 10; Fig. 20A e Fig. 20B**).

Considerando a variabilidade entre os sujeitos, no modelo linear múltiplo sem *Offset* entre as variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} , observamos um coeficiente de regressão linear (β) estatisticamente significativo. Para cada aumento de 1 L/min/m² no IC, houve um acréscimo de 0,0107 (IC95% 0,0090 a 0,0123; $p < 0,0001$) em U.A. na ΔZ_{SHL} , sendo que esse aumento no IC explicou 53% da variabilidade na ΔZ_{SHL} (R^2 ajustado = 0,53 [IC95% 0,42 a 0,64]) (**Tabela 10; Fig. 21A e Fig. 21B**). Entre as variáveis VSI vs. ΔZ_{sysN} , também observamos um coeficiente de regressão linear (β) estatisticamente significativo. Para cada aumento de 1 mL/m²/b no VSI, registrou-se um aumento de 0,0008 (IC95% 0,0007 a 0,0009; $p < 0,0001$) em U.A. na ΔZ_{sysN} . Nesse contexto, o aumento no VSI explicou 67 % da variabilidade na ΔZ_{sysN} (R^2 ajustado = 0,67 [IC95% 0,58 a 0,74]) (**Tabela 10; Fig. 21A e Fig. 21B**).

Na análise hierárquica conduzida com o modelo linear misto, observamos valores semelhantes de Pseudo R^2 total para as variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} (0,90 [IC95% 0,89 a 0,94]) e VSI vs. ΔZ_{sysN} (0,89 [IC95% 0,88 a 0,94]). No primeiro cenário, mesmo considerando a variabilidade tanto entre quanto intra-sujeitos, o aumento no IC explicou 90 % da variabilidade na ΔZ_{SHL} ; enquanto no segundo, o aumento no VSI explicou 89 % da variabilidade na ΔZ_{sysN} (**Tabela 10**).

Ao considerar somente o efeito da variabilidade entre os sujeitos, observamos que o aumento no IC foi capaz de explicar 87 % da variabilidade da ΔZ_{SHL} (Pseudo R^2 entre sujeitos = 0,87 [IC95% 0,86 a 0,92]), enquanto o aumento no VSI explicou 78 % da variabilidade na ΔZ_{sysN} (Pseudo R^2 entre sujeitos = 0,78 [IC95% 0,75 a 0,88]) (**Tabela 10; Fig. 22A e Fig. 22B**).

Por fim, ao analisar o efeito da variabilidade intra-sujeitos, o aumento no IC foi capaz de explicar 24 % da variabilidade na ΔZ_{SHL} (Pseudo R^2 intra-sujeitos = 0,24 [IC95% 0,16 a 0,33]), enquanto o aumento no VSI explicou 51 % da variabilidade na ΔZ_{sysN} (Pseudo R^2 intra-sujeitos = 0,51 [IC95% 0,40 a 0,60]) (**Tabela 10; Fig. 22A e Fig. 22B**).

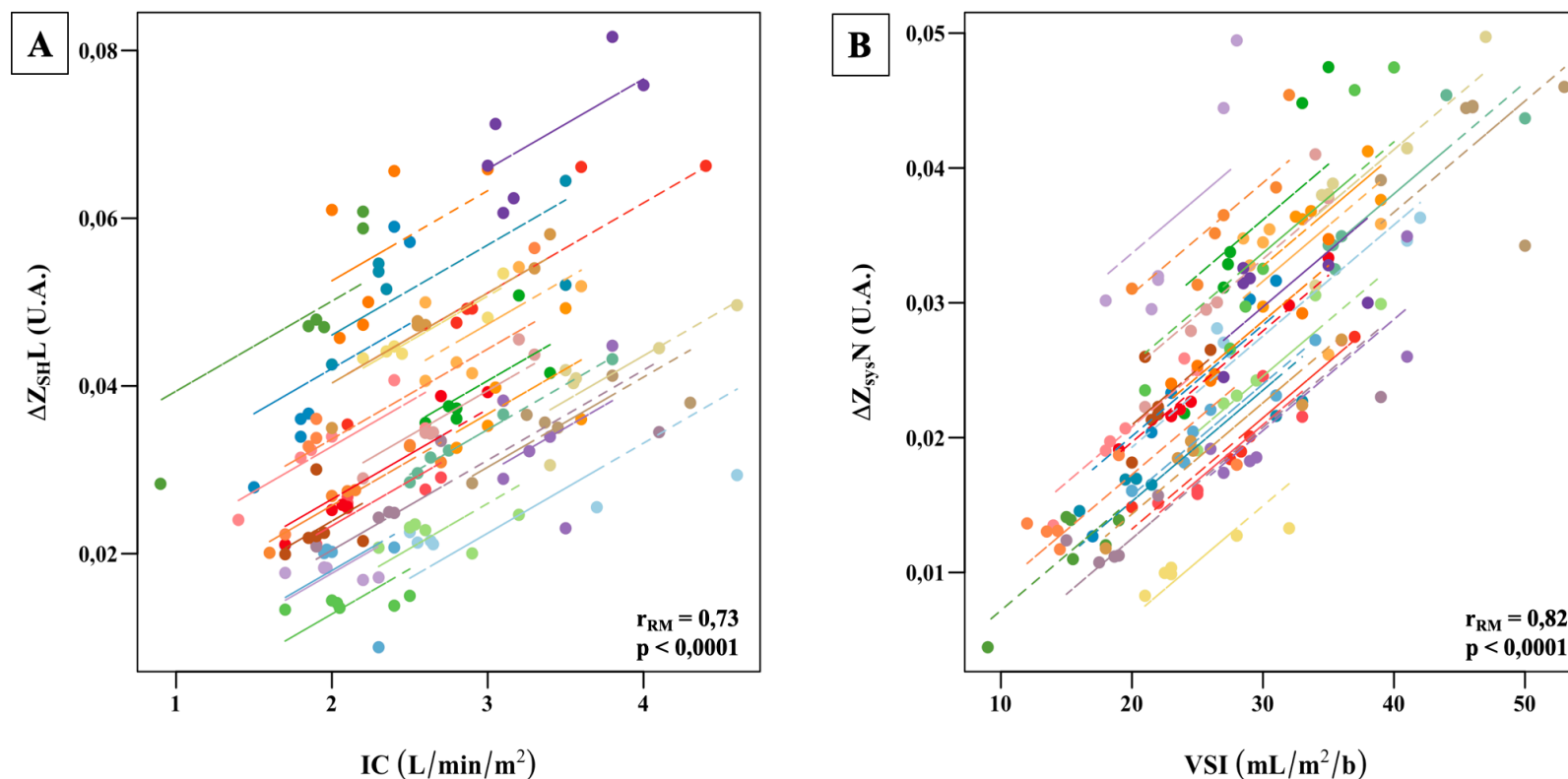
Tabela 10 - Análise da correlação de medidas repetidas, modelo linear múltiplo sem *Offset* e modelo linear de efeito misto entre as variáveis obtidas pela TIE e TDTP ao longo dos seis tempos estudados.

	AMBOS OS GRUPOS (n = 28)			
	IC (L/min/m ²) vs. ΔZ_{SHL} (U.A.)	Valor-p	VSI (mL/m ² /b) vs. ΔZ_{sysN} (U.A.)	p - valor
RMcorr				
r _{RM} (IC95%)	0,73 (0,64 a 0,80)	< 0,0001	0,82 (0,76 a 0,87)	< 0,0001
LM sem <i>Offset</i>				
Intercepto (IC95%)	0,0000 (-0,0007 a 0,0007)	0,999	0,0000 (-0,0004 a 0,0004)	< 0,0001
Coefficiente (β) (IC95%)	0,0107 (0,0090 a 0,0123)	< 0,0001	0,0008 (0,0007 a 0,0009)	< 0,0001
R ² múltiplo (IC95%)	0,53 (0,43 a 0,64)		0,67 (0,58 a 0,75)	
R ² ajustado (IC95%)	0,53 (0,42 a 0,64)		0,67 (0,58 a 0,74)	
LMM				
Intercepto (IC95%)	0,0085 (0,0023 a 0,0147)	0,009	0,0028 (-0,0006 a 0,0063)	< 0,0001
Coefficiente (β) (IC95%)	0,0107 (0,0090 a 0,0123)	< 0,0001	0,0008 (0,0007 a 0,0009)	< 0,0001
AIC	-1190,58		-1334,23	
BIC	-1178,08		-1321,73	
Pseudo R ² (IC95%) total	0,90 (0,89 a 0,94)		0,89 (0,88 a 0,94)	
Pseudo R ² (IC95%) entre sujeitos	0,87 (0,86 a 0,92)		0,78 (0,75 a 0,88)	
Pseudo R ² (IC95%) intra-sujeitos	0,24 (0,16 a 0,33)		0,51 (0,40 a 0,60)	

RMcorr: correlação de medidas repetidas; LM: modelo linear múltiplo sem *Offset*; LMM: modelo linear de efeito misto.

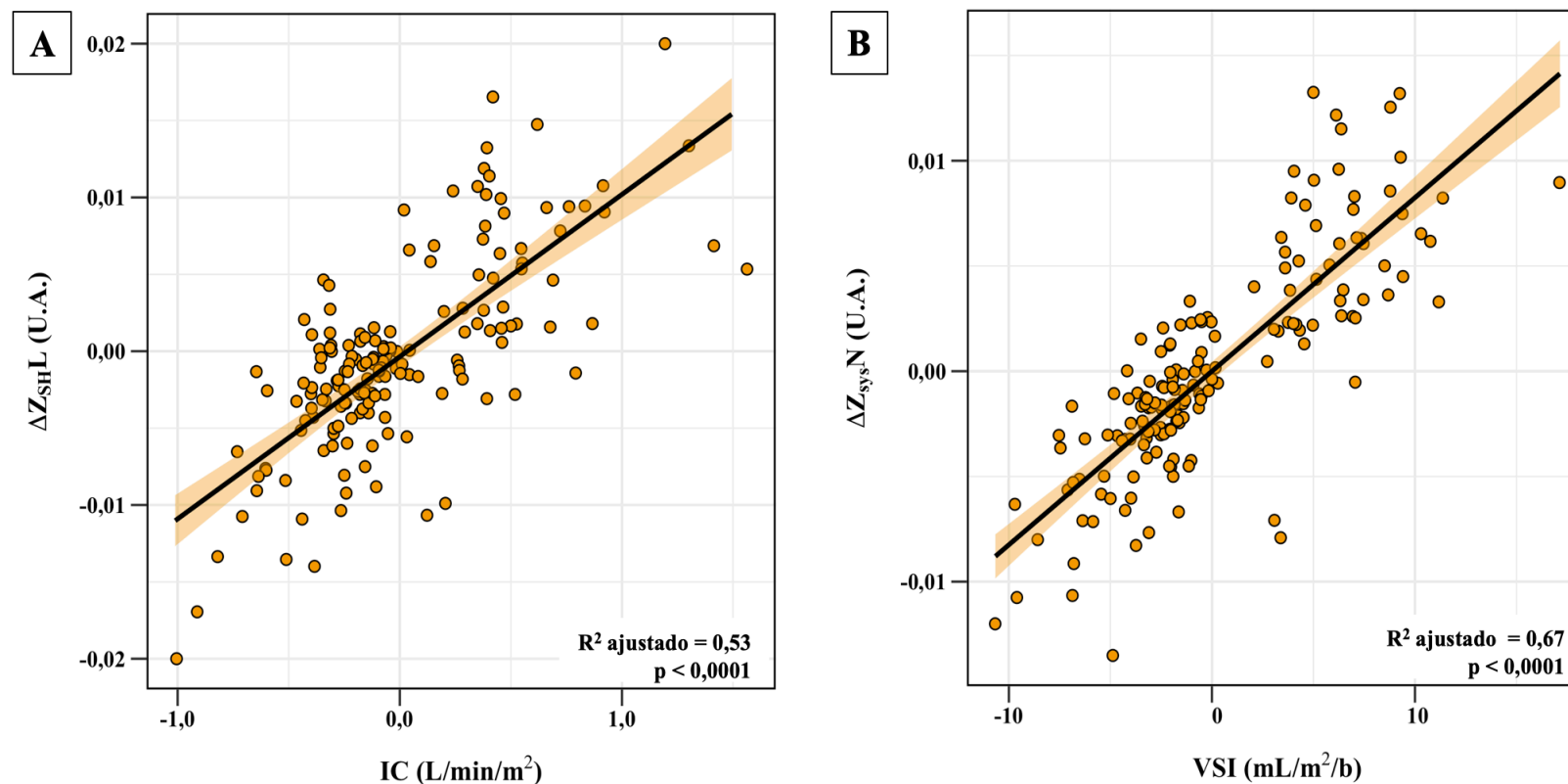
ΔZ_{SHL} : variação da impedância da SH da gama da pulmonar; ΔZ_{sysN} variação da impedância da pulsatilidade pulmonar normalizada; IC: índice cardíaco; VSI: volume sistólico indexado; r_{RM}: coeficiente de correlação de medidas repetidas β : coeficiente de regressão linear beta; R²: coeficiente de determinação; AIC: Critério de Informação de Akaike; BIC: Critério de Informação Bayesiano. U.A.: unidades arbitrárias; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; mL/m²/b: mililitros por metro quadrado por batimento.

Figura 20 - Correlação de medidas repetidas entre IC vs. $\Delta Z_{SH}L$ e entre VSI vs. $\Delta Z_{sys}N$ ao longo dos seis tempos estudados.



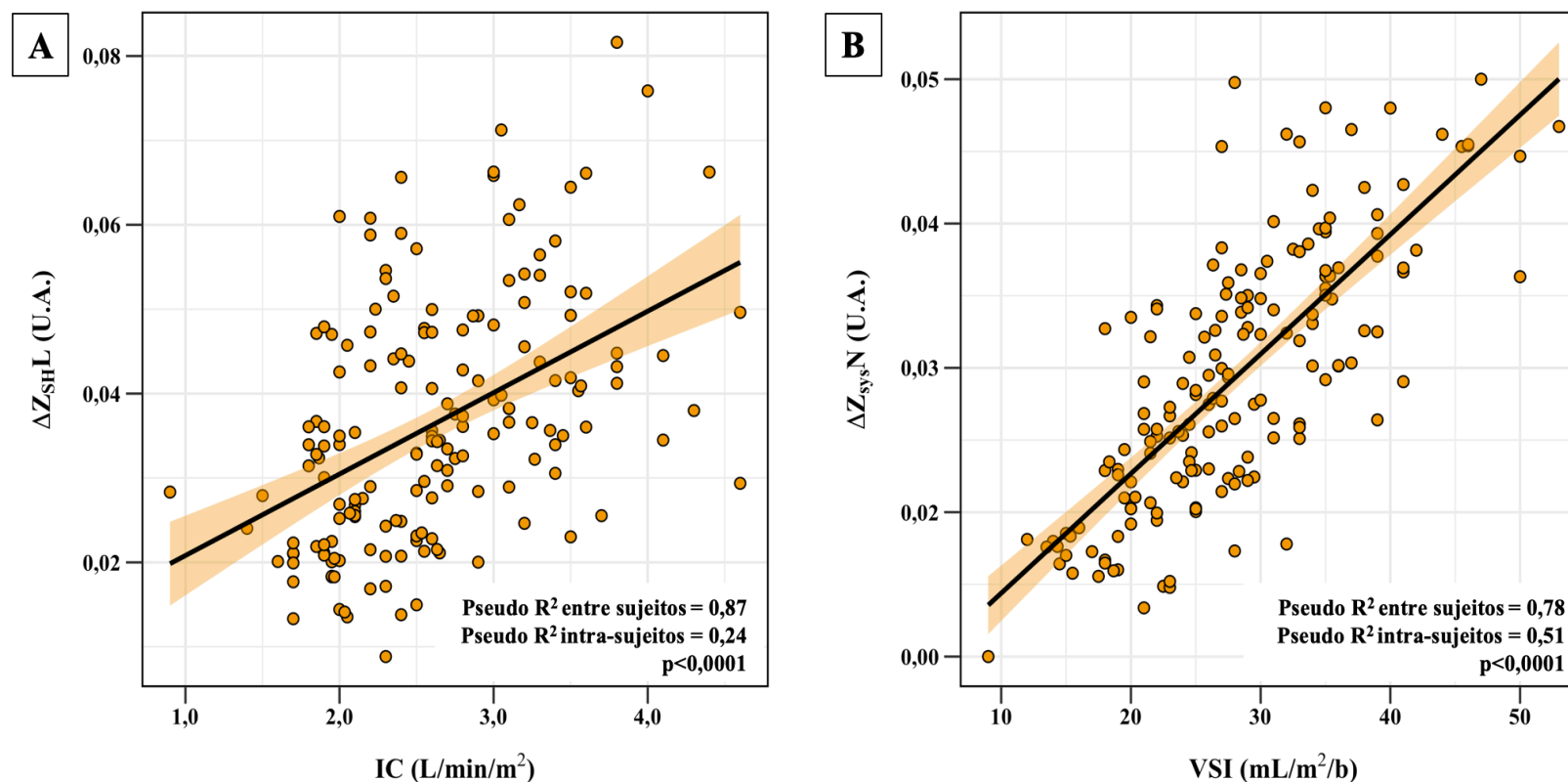
A: Entre o IC vs. $\Delta Z_{SH}L$. **B:** Entre o VSI vs. $\Delta Z_{sys}N$. Cada reta de regressão e pontos com a mesma cor representa um paciente e seus dados referentes aos seis tempos avaliados. $\Delta Z_{SH}L$: variação da impedância da SH da gama da pulmonar; $\Delta Z_{sys}N$ variação da impedância da pulsatilidade pulmonar normalizada; IC: índice cardíaco; VSI: volume sistólico indexado. U.A.: unidades arbitrárias; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; mL/m²/b: mililitros por metro quadrado por batimento; r_{RM} : coeficiente de correlação de medidas. Fonte: gráficos elaborados pelo próprio autor.

Figura 21 - Modelo linear múltiplo sem *Offset* entre IC vs. ΔZ_{SHL} e entre VSI vs. ΔZ_{sysN} ao longo dos seis tempos estudados.



A: Entre o IC vs. ΔZ_{SHL} . **B:** Entre o VSI vs. ΔZ_{sysN} . ΔZ_{SHL} : variação da impedância da SH da gama da pulmonar; ΔZ_{sysN} variação da impedância da pulsatilidade pulmonar normalizada; IC: índice cardíaco; VSI: volume sistólico indexado. U.A.: unidades arbitrárias; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; mL/m²/b: mililitros por metro quadrado por batimento; R²: coeficiente de determinação. Fonte: gráficos elaborados pelo próprio autor.

Figura 22 - Modelo linear de efeito misto entre IC vs. $\Delta Z_{SH}L$ e entre VSI vs. $\Delta Z_{sys}N$ ao longo dos seis tempos estudados.



A reta de ajuste do modelo representa o Pseudo R² intra-sujeitos.

A: entre o IC x vs. $\Delta Z_{SH}L$. **B:** entre o VSI vs. $\Delta Z_{sys}N$. $\Delta Z_{SH}L$: variação da impedância da SH da gama da pulmonar; $\Delta Z_{sys}N$ variação da impedância da pulsatilidade pulmonar normalizada; IC: índice cardíaco; VSI: volume sistólico indexado. U.A.: unidades arbitrárias; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; mL/m²/b: mililitros por metro quadrado por batimento; R²: coeficiente de determinação. Fonte: gráficos elaborados pelo próprio autor.

5.3.2 Considerando cada tempo basal e sua respectiva intervenção

5.3.2.1 Entre os tempos B1 e PEEP_A

Na análise de correlação de medidas repetidas (RMcorr), observamos um menor coeficiente de correlação entre as variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} ($r_{RM} = 0,71$ [IC95% 0,46 a 0,85]; $p < 0,0001$) em relação às variáveis VSI vs. ΔZ_{sysN} ($r_{RM} = 0,75$ [IC95% 0,52 a 0,87]; $p < 0,0001$), ambos estatisticamente significantes (**Tabela 11**).

Na análise obtida pelo modelo linear múltiplo (LM) sem *Offset*, ambos os coeficientes de regressão linear (β) foram estatisticamente significantes. Entre as variáveis IC e ΔZ_{SHL} , para cada aumento de 1 L/min/m² no IC, houve um acréscimo de 0,0010 (IC95% 0,0007 a 0,0012; $p < 0,0001$) em U.A. na ΔZ_{SHL} . Enquanto, entre as variáveis VSI vs. ΔZ_{sysN} , para cada aumento de 1 mL/m² no VSI observamos um aumento de 0,0161 (IC95% 0,0116 a 0,0205; $p < 0,0001$) em U.A. na ΔZ_{sysN} . O tamanho de efeito explicativo do IC na variabilidade da ΔZ_{SHL} (R^2 ajustado = 0,48 [IC95% 0,24 a 0,69]) foi menor em relação ao tamanho de efeito explicativo do VSI na variabilidade da ΔZ_{sysN} (R^2 ajustado 0,54 = [IC95% 0,42 a 0,68]) (**Tabela 11**).

5.3.2.2 Entre os tempos B2 e PLR

Na análise de correlação de medidas repetidas (RMcorr), observamos um maior coeficiente de correlação entre as variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} ($r_{RM} = 0,75$ [IC95% 0,52 a 0,87]; $p < 0,0001$) em relação às variáveis VSI vs. ΔZ_{sysN} ($r_{RM} = 0,69$ [IC95% 0,43 a 0,84]; $p < 0,0001$), ambos estatisticamente significantes (**Tabela 11**).

Na análise obtida pelo modelo linear múltiplo (LM) sem *Offset*, ambos os coeficientes de regressão linear (β) foram estatisticamente significantes. Entre as variáveis IC e ΔZ_{SHL} , para cada aumento de 1 L/min/m² no IC, houve um acréscimo de 0,0115 (IC95% 0,0087 a 0,0143; $p < 0,0001$) em U.A. na ΔZ_{SHL} . Entre as variáveis VSI vs. ΔZ_{sysN} , para cada aumento de 1 mL/m² no VSI, observamos um aumento de 0,0007 (IC95% 0,0005 a 0,0009; $p < 0,0001$) em U.A. na ΔZ_{sysN} . Após o PLR, o tamanho de efeito explicativo do IC na variabilidade da ΔZ_{SHL} (R^2 ajustado = 0,55 [IC95% 0,38 a 0,70]) foi maior que o tamanho de efeito explicativo do VSI na variabilidade da ΔZ_{sysN} (R^2 ajustado = 0,47 [IC95% 0,29 a 0,64]) (**Tabela 11**).

5.3.2.3 Entre os tempos B3 e RL

Na análise de correlação de medidas repetidas (RMcorr) observamos, novamente, um menor coeficiente de correlação entre as variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} ($r_{RM} = 0,68$ [IC95% 0,42 a

0,84]; $p < 0,0001$) em relação às variáveis VSI vs. ΔZ_{sysN} ($r_{\text{RM}} = 0,87$ [IC95% 0,73 a 0,94]; $p < 0,0001$), sendo ambos estatisticamente significantes (**Tabela 11, Fig. 23A**).

Na análise obtida pelo modelo linear múltiplo (LM) sem *Offset*, ambos os coeficientes de regressão linear (β) foram estatisticamente significantes. Entre as variáveis IC e ΔZ_{SHL} , para cada aumento de 1 L/min/m² no IC, houve um acréscimo de 0,0086 (IC95% 0,0061 a 0,0111; $p < 0,0001$) em U.A. na ΔZ_{SHL} . Enquanto entre as variáveis VSI vs. ΔZ_{sysN} , para cada aumento de 1 mL/m² no VSI, observamos um aumento de 0,0008 (IC95% 0,0007 a 0,0010; $p < 0,0001$) em U.A. na ΔZ_{sysN} . O tamanho de efeito explicativo do IC na variabilidade da ΔZ_{SHL} (R^2 ajustado = 0,46 [IC95% 0,35 a 0,59]) foi muito menor em relação ao tamanho de efeito explicativo do VSI na variabilidade da ΔZ_{sysN} (R^2 ajustado = 0,74 [IC95% 0,67 a 0,82]) (**Tabela 11, Fig. 23B**).

5.4 Análise da taxa de concordância ao longo dos seis tempos estudados

A taxa de concordância foi calculada pela mudança relativa (%) das variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} e VSI vs. ΔZ_{sysN} entre os tempos basais (A) e intervenções (B). Utilizou-se o cálculo de porcentagem de mudança da seguinte forma: $VAR^{B \rightarrow A} = ([VAR_B - VAR_A] / VAR_A) * 100$, sendo VAR a variável de interesse.

A análise foi conduzida por meio do gráfico de dispersão de 4 quadrantes para avaliar a tendência entre os dois métodos. A zona 1 (azul) corresponde à categoria de concordância, onde ambas as variáveis mudam na mesma direção e magnitude; a zona 2 (verde) corresponde à categoria de concordância, onde uma variável muda enquanto a outra permanece constante ou vice-versa e, a zona 3 (vermelha), é definida como a zona de exclusão. Os pontos situados fora das zonas 1 e 2 correspondem à categoria de discordância.

A taxa de concordância pode ser avaliada por duas perspectivas: a primeira, definida como liberal (TCL), considera as zonas 1 e 2 como concordantes e, a segunda, definida como restritiva (TCR), considera apenas a zona 1 como concordante.

A análise da taxa de concordância, entre as variáveis IC vs. ΔZ_{SHL} , mostrou uma TCL de 82 % (**Fig. 24A**) e uma TCR de 67% (**Fig. 24B**). A análise entre as variáveis VSI vs. ΔZ_{sysN} mostrou melhores resultados, com uma TCL de 92 % (**Fig. 25A**) e uma TCR de 73 % (**Fig. 25B**).

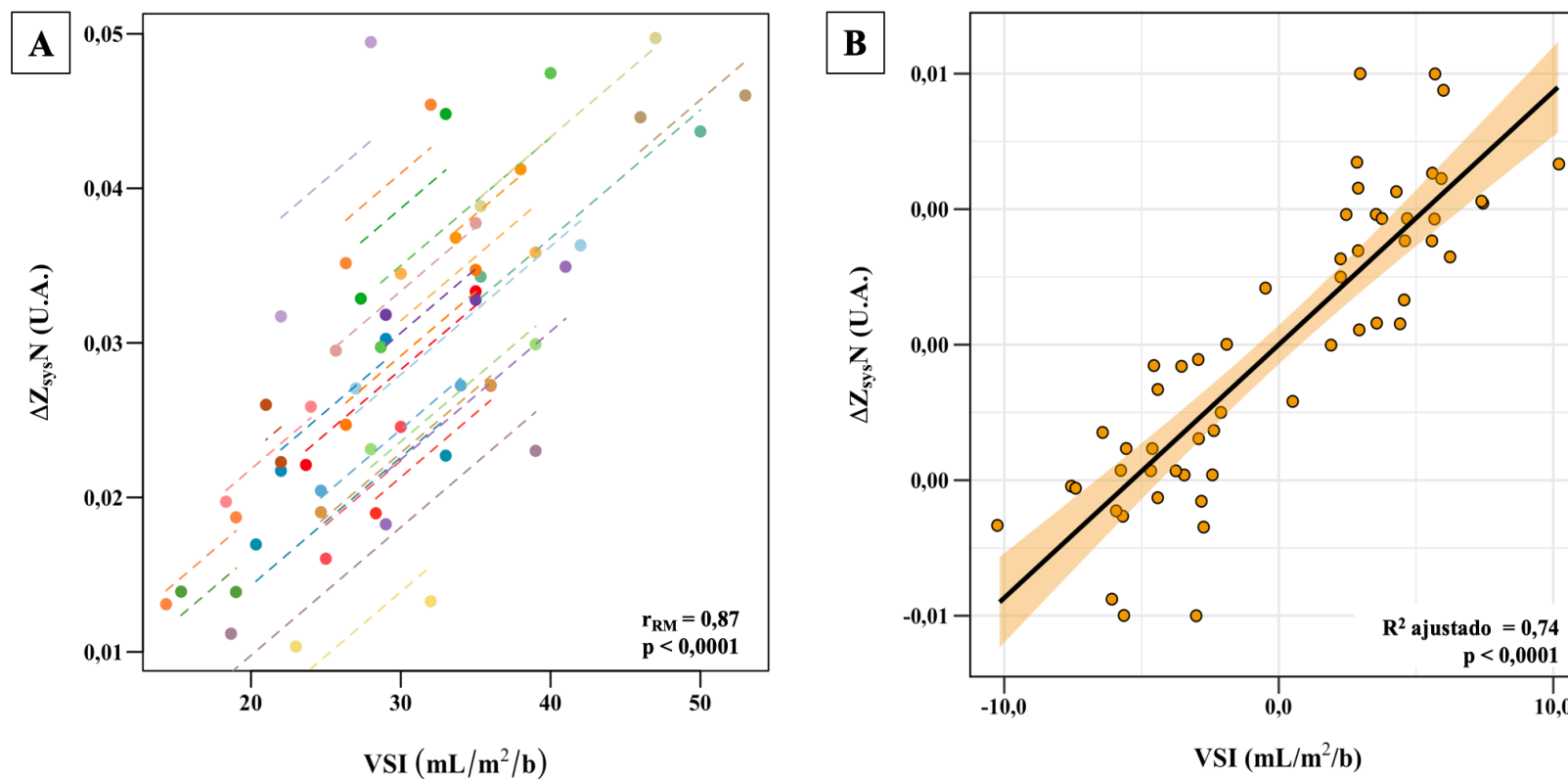
Tabela 11 - Análise da correlação de medidas repetidas e modelo linear múltiplo sem *Offset* entre as variáveis obtidas pela TIE e TDTP considerando cada basal e sua respectiva intervenção.

	AMBOS OS GRUPOS (n = 28)			
	IC (L/min/m ²) vs. ΔZ_{SHL} (U.A.)	Valor-p	VSI (mL/m ² /b) vs. ΔZ_{sysN} (U.A.)	p - valor
RMcorr				
r (IC95%) PEEP _A	0,71 (0,46 a 0,85)	< 0,0001	0,75 (0,52 a 0,87)	< 0,0001
r (IC95%) PLR	0,75 (0,52 a 0,87)	< 0,0001	0,69 (0,43 a 0,84)	< 0,0001
r (IC95%) RL	0,68 (0,42 a 0,84)	< 0,0001	0,87 (0,73 a 0,94)	< 0,0001
LM sem <i>Offset</i>				
PEEP_A				
Intercepto	0,0000 (-0,0008 a 0,0008)		0,0000 (-0,0004 a 0,0004)	
Coeficiente (β)	0,0161 (0,0116 a 0,0205)	< 0,0001	0,0010 (0,0007 a 0,0012)	< 0,0001
R ² múltiplo	0,50 (0,27 a 0,72)		0,56 (0,41 a 0,68)	
R ² ajustado	0,48 (0,24 a 0,69)		0,54 (0,42 a 0,68)	
PLR				
Intercepto	0,0000 (-0,0010 a 0,0010)		0,0000 (-0,0008 a 0,0008)	
Coeficiente (β)	0,0115 (0,0087 a 0,0143)	< 0,0001	0,0007 (0,0005 a 0,0009)	< 0,0001
R ² múltiplo	0,56 (0,40 a 0,70)		0,48 (0,30 a 0,65)	
R ² ajustado	0,55 (0,38 a 0,70)		0,47 (0,29 a 0,64)	
RL				
Intercepto	0,0000 (-0,0010 a 0,0010)		0,0000 (-0,0006 a 0,0006)	
Coeficiente (β)	0,0086 (0,0061 a 0,0111)	< 0,0001	0,0008 (0,0007 a 0,0010)	< 0,0001
R ² múltiplo	0,47 (0,36 a 0,59)		0,75 (0,68 a 0,82)	
R ² ajustado	0,46 (0,35 a 0,59)		0,74 (0,67 a 0,82)	

RMcorr: Correlação de medidas repetidas; LM: modelo linear múltiplo sem *Offset*.

ΔZ_{SHL} : variação da impedância da SH da gama da pulmonar; ΔZ_{sysN} variação da impedância da pulsatilidade pulmonar normalizada; IC: índice cardíaco; VSI: volume sistólico indexado; PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; r_{RM}: coeficiente de correlação de medidas repetidas β : coeficiente de regressão linear beta; R²: coeficiente de determinação. U.A.: unidades arbitrárias; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; mL/m²/b: mililitros por metro quadrado por batimento.

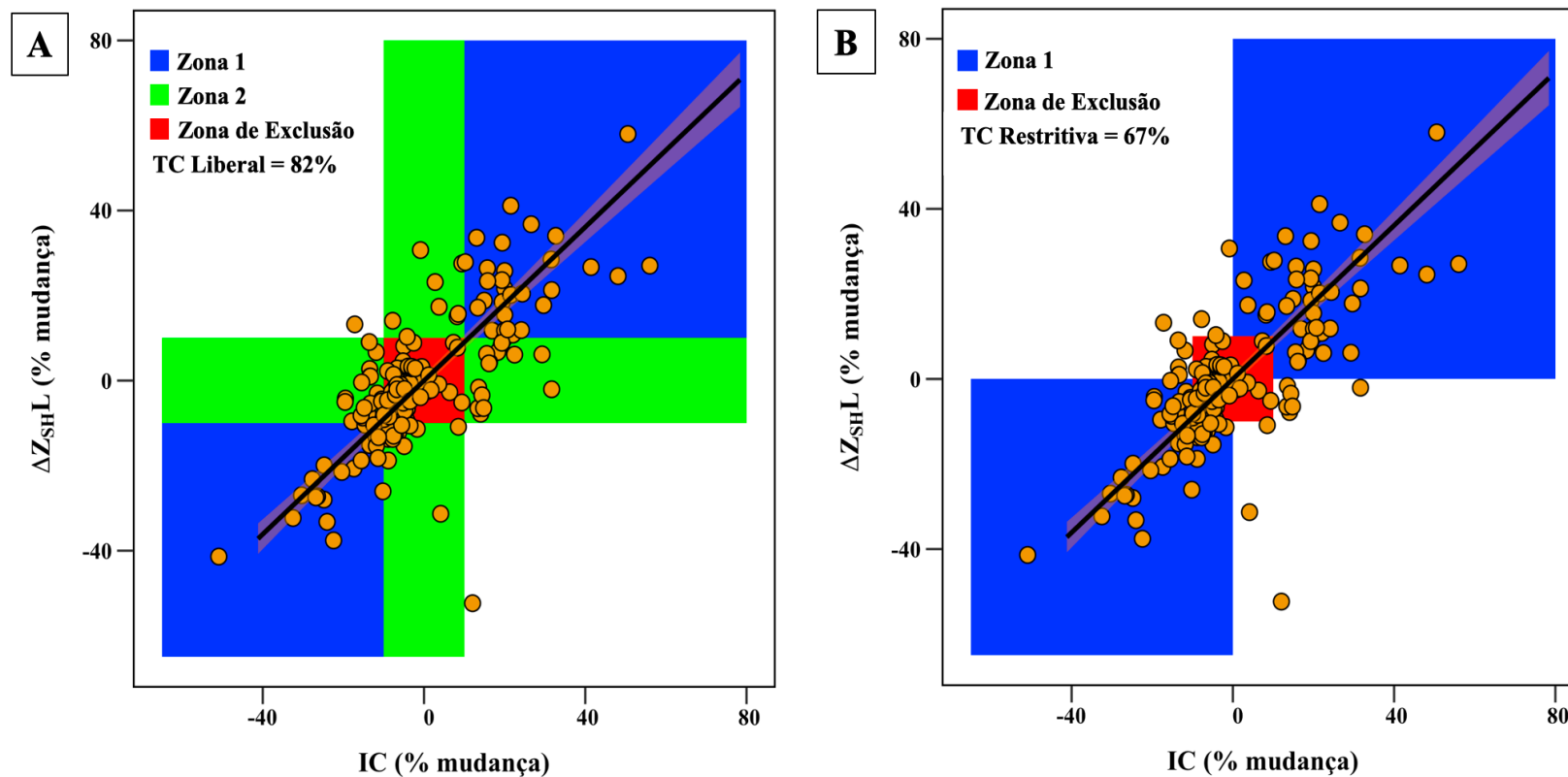
Figura 23 - Correlação de medidas repetidas e modelo linear múltiplo sem *Offset* entre VSI vs. $\Delta Z_{\text{sys}N}$ considerando os tempos B3 e RL.



A: Correlação de medidas repetidas (RMcorr) entre o VSI vs. $\Delta Z_{\text{sys}N}$. **B:** Modelo linear múltiplo sem *Offset* entre o VSI vs. $\Delta Z_{\text{sys}N}$.

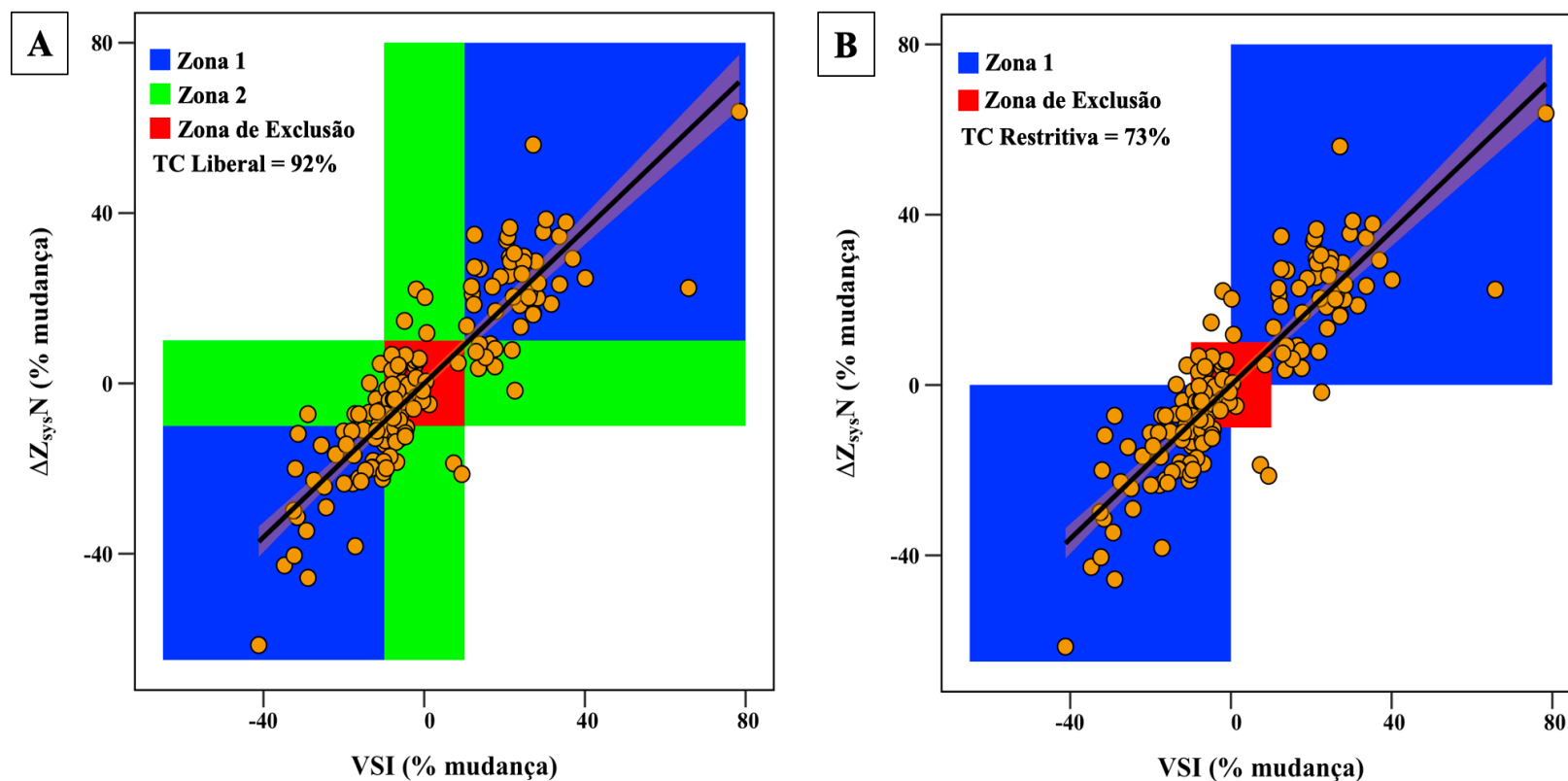
$\Delta Z_{\text{sys}N}$ variação da impedância da pulsatilidade pulmonar normalizada; VSI: volume sistólico indexado. U.A.: unidades arbitrárias; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; mL/m²/b: mililitros por metro quadrado por batimento; r_{RM} : coeficiente de correlação de medidas repetidas; R^2 : coeficiente de determinação. Fonte: gráficos elaborados pelo próprio autor.

Figura 24 - Avaliação da taxa de concordância entre IC vs. ΔZ_{SHL} ao longo dos seis tempos estudados.



A: Taxa de concordância restritiva (TCR). **B:** Taxa de concordância liberal (TCL). ΔZ_{SHL} : variação da impedância da SH da gama da pulmonar; IC: índice cardíaco. Zona 1: categoria de concordância em direção e magnitude; Zona 2: categoria de concordância onde uma variável muda e a outra permanece constante ou vice e versa. Fonte: gráficos elaborados pelo próprio autor.

Figura 25 - Avaliação da taxa de concordância entre VSI vs. $\Delta Z_{\text{sys}N}$ ao longo dos seis tempos estudados.



A: Taxa de concordância restritiva (TCR). **B:** Taxa de concordância liberal (TCL). $\Delta Z_{\text{SH}L}$: variação da impedância da SH da gama da pulmonar; IC: índice cardíaco. Zona 1: categoria de concordância em direção e magnitude; Zona 2: categoria de concordância onde uma variável muda e a outra permanece constante ou vice e versa. Fonte: gráficos elaborados pelo próprio autor.

5.5 Análise da responsividade ao fluido

Entre os 28 pacientes incluídos no estudo, 23 (82 %) foram classificados como RF e 5 (18 %) como NRF, sendo a variação do VS após a indução do fluido 31 % e 8 %, respectivamente.

5.5.1 Mudanças nas variáveis Δ VS, VVS, Δ Z_{SHL} e Δ Z_{sysN} induzidas pela PEEP_A

Entre os pacientes responsivos ao fluido (RF), a média dos valores do VS no tempo Basal 1 foi de 45 (10) mL e no tempo PEEP_A foi de 38 (12) mL, sendo a média da diferença significativa (-7 mL [IC95% -8 a -5 mL]; $p < 0,001$). Entre os pacientes não fluido responsivos (NRF), a média no tempo Basal 1 foi de 61 (17) mL e no tempo PEEP_A foi de 52 (15) mL, sendo a média da diferença também significativa (-9 mL [IC95% -13 a -6 mL]; $p < 0,001$). A comparação entre os pacientes RF e NRF não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,148$) (**Tabela 12**).

Para a variável VVS, entre os pacientes RF, a média no tempo Basal 1 foi de 19 (6) % e no tempo PEEP_A foi de 24 (8) %, com a média da diferença sendo significativa (5 % [IC95% 3 a 7 %], $p < 0,001$). Em relação aos pacientes NRF, a média no tempo Basal 1 foi de 10 (4) % e no tempo PEEP_A foi de 12 (3) %, sendo a média da diferença não significativa (2 % [IC95% -2 a 7 %]; $p = 0,226$). Observamos diferença estatisticamente significativa na comparação entre os pacientes RF e NRF ($p = 0,004$) (**Tabela 12**).

Em relação a variável Δ Z_{SHL}, entre os pacientes RF, a média no tempo Basal 1 foi de 0,035 (0,013) U.A. e no tempo PEEP_A foi de 0,030 (0,011) U.A., sendo a média da diferença significativa (-0,005 U.A. [IC95% -0,009 a -0,002 U.A.]; $p = 0,002$). Entre os pacientes NRF, a média no tempo Basal 1 foi de 0,033 (0,009) U.A. e no tempo PEEP_A foi de 0,034 (0,020) U.A., com a média da diferença sendo não significativa (0,001 [IC95% -0,007 a 0,007 U.A.]; $p = 0,955$). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os pacientes RF e NRF ($p = 0,908$) (**Tabela 12**).

A variável Δ Z_{sysN}, entre os pacientes RF, apresentou uma média no tempo Basal 1 de 0,023 (0,008) U.A. e no tempo PEEP_A de 0,019 (0,008) U.A., sendo a média da diferença significativa (-0,004 U.A. [IC95% -0,006 a -0,002 U.A.]; $p < 0,001$). Entre os pacientes NRF, a média no tempo Basal 1 foi de 0,034 (0,008) U.A. e no tempo PEEP_A foi de 0,029 (0,008) U.A., com a média da diferença também sendo significativa (-0,005 [IC95% -0,009 a -0,002 U.A.]; $p = 0,007$). Observamos diferença estatisticamente significativa na comparação entre os pacientes RF e NRF ($p = 0,012$) (**Tabela 12**).

Tabela 12 - Mudança nas variáveis hemodinâmicas e da TIE, entre os pacientes responsivos e não responsivos ao fluido, induzida pela PEEP_A.

Variáveis Média (DP)	Basal 1	PEEP _A	Média da diferença (IC95%)	* p - valor (tempo)	*p - valor (grupo)
VS (mL/b)					
RF	45 (10)	38 (12)	-7 (-8 a -5)	< 0,001	0,148
NRF	61 (17)	52 (15)	-9 (-13 a -6)	< 0,001	
VVS (%)					
RF	19 (6)	24 (8)	5 (3 a 7)	< 0,001	0,004
NRF	10 (4)	12 (3)	2 (-2 a 7)	0,266	
ΔZ_{SHL} (U.A.)					
RF	0,035 (0,013)	0,030 (0,011)	-0,005 (-0,009 a -0,002)	0,002	0,908
NRF	0,033 (0,009)	0,034 (0,020)	0,001 (-0,007 a 0,007)	0,955	
ΔZ_{sysN} (U.A.)					
RF	0,023 (0,008)	0,019 (0,008)	-0,004 (-0,006 a -0,002)	< 0,001	0,012
NRF	0,034 (0,008)	0,029 (0,008)	-0,005 (-0,009 a -0,002)	0,007	

* Teste de ANOVA-RM fatorial entre os pacientes RF e NRF.

RF: responsivos ao fluido; NRF: não responsivos ao fluido; VS: volume sistólico; VVS: variação do VS; ΔZ_{SHL} : variação da impedância elétrica da SH da gama pulmonar; ΔZ_{sysN} variação da impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar normalizada; PEEP_A: aumento da PEEP; mL/b: mililitros por batimento; U.A.: unidades arbitrárias.

5.5.2 Mudanças nas variáveis ΔVS , VVS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} induzidas pelo PLR

Entre os pacientes RF, a média do VS no tempo Basal 2 foi de 45 (10) mL e no tempo PLR foi de 60 (12) mL, sendo na média da diferença significativa (15 mL [IC95% 12 a 18 mL]; $p < 0,001$). Entre os pacientes NRF, a média no tempo Basal 2 foi de 56 (16) mL e no tempo PLR foi de 70 (18) mL, com a média da diferença também significativa (14 mL [IC95% 8 a 20 mL], $p < 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os pacientes RF e NRF ($p = 0,591$) (**Tabela 13**).

Para a variável VVS, entre os pacientes RF, a média no tempo Basal 2 foi de 19 (7) % e no tempo PLR foi de 11 (6) %, resultando um média da diferença significativa (-8 % [IC95% -10 a -6 %]; $p < 0,001$). Entre os pacientes NRF, a média no tempo Basal 2 foi de 12 (3) % e no tempo PLR foi de 5 (1) %, sendo a média da diferença também significativa (-7 % [IC95% -10 a -3 %]; $p = 0,001$). Observamos diferença estatisticamente significativa na comparação entre os pacientes RF e NRF ($p = 0,028$) (**Tabela 13**).

Em relação a variável ΔZ_{SHL} , entre os pacientes RF, a média no tempo Basal 2 foi de 0,032 (0,010) U.A. e no tempo PLR foi de 0,042 (0,017) U.A., resultando em uma média da diferença significativa (0,0110 U.A. [IC95% 0,006 a 0,013 U.A.]; $p < 0,001$). Entre os pacientes NRF, a média no tempo Basal 2 foi de 0,040 (0,022) U.A. e no tempo PLR foi de 0,042 (0,021)

U.A., sendo a média da diferença não significativa (0,002 [IC95% -0,006 a 0,010 U.A.]; $p = 0,608$). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os pacientes RF e NRF ($p = 0,640$) (Tabela 13).

Entre os pacientes RF, a média da variável ΔZ_{sysN} , no tempo Basal 2 foi de 0,022 (0,008) U.A. e no tempo PLR foi de 0,029 (0,011) U.A., sendo a média da diferença significativa (0,007 U.A. [IC95% 0,005 a 0,010 U.A.]; $p < 0,001$). Entre os pacientes NRF, a média no tempo Basal 2 foi de 0,032 (0,009) U.A. e no tempo PLR foi de 0,034 (0,005) U.A., sendo a média da diferença não significativa (-0,002 [IC95% -0,004 a 0,007 U.A.]; $p = 0,618$). Não observamos diferença estatisticamente significativa na comparação entre os pacientes RF e NRF ($p = 0,102$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Mudança nas variáveis hemodinâmicas e da TIE, entre os pacientes responsivos e não responsivos ao fluido, induzida pelo PLR.

Variáveis Média (DP)	Basal 2	PLR	Média da diferença (IC95%)	* <i>p</i> - valor (tempo)	* <i>p</i> - valor (grupo)
VS (mL/b)					
RF	45 (10)	60 (12)	15 (12 a 18)	< 0,001	0,591
NRF	56 (16)	70 (18)	14 (8 a 20)	< 0,001	
VVS (%)					
RF	19 (7)	11 (6)	-8 (-10 a -6)	< 0,001	0,028
NRF	12 (3)	5 (1)	-7 (-10 a -3)	0,001	
ΔZ_{SHL} (U.A.)					
RF	0,032 (0,010)	0,042 (0,017)	0,010 (0,006 a 0,013)	<0,001	0,640
NRF	0,040 (0,022)	0,042 (0,021)	0,002 (-0,006 a 0,010)	0,608	
ΔZ_{sysN} (U.A.)					
RF	0,022 (0,008)	0,029 (0,011)	0,007 (0,005 a 0,010)	< 0,001	0,102
NRF	0,032 (0,009)	0,034 (0,005)	-0,002 (-0,004 to 0,007)	0,618	

* teste de ANOVA-RM fatorial entre os pacientes RF e NRF.

RF: responsivos ao fluido; NRF: não responsivos ao fluido; VS: volume sistólico; VVS: variação do VS; ΔZ_{SHL} : variação da impedância elétrica da SH da gama pulmonar; ΔZ_{sysN} variação da impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar normalizada; PLR: *passive leg raising*; mL/b: mililitros por batimento; U.A.: unidades arbitrárias.

5.5.3 Mudanças nas variáveis VVS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} induzidas pelo RL

Entre os pacientes RF, a média do VS no tempo Basal 3 foi de 48 (10) mL e no tempo RL de 63 (14) mL, sendo a média da diferença significativa (5 mL [IC95% 13 a 19 mL]; $p < 0,001$). Os 5 (18 %). Para os pacientes NRF, a média no tempo Basal 3 de 63 (18) mL e no

tempo RL de 68 (21) mL, resultando em uma média da diferença não significativa (5 mL [IC95% -0,8 a 11 mL]; $p = 0,087$). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os pacientes RF e NRF ($p = 0,144$)

Para a variável VVS, entre os pacientes RF, a média no tempo Basal 3 foi de 18 (7) % e no tempo RL foi de 11 (5) %, resultando em uma média da diferença significativa (-7 % [IC95% -9 a -5 %]; $p < 0,001$). Entre os pacientes NRF, a média no tempo Basal 3 foi de 7 (3) % e no tempo RL foi de 5 (3) %, sendo a média da diferença não significativa (-2 % [IC95% -6 a 2 %]; $p = 0,247$). Houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os pacientes RF e NRF ($p = 0,006$) (**Tabela 14**).

Em relação a variável ΔZ_{SHL} , entre os pacientes RF, a média no tempo Basal 3 foi de 0,035 (0,012) U.A. e no tempo RL foi de 0,041 (0,016) U.A., resultando em uma média da diferença significativa (0,007 U.A. [IC95% 0,004 a 0,009]; $p < 0,001$). Entre os pacientes NRF, a média no tempo Basal 3 foi de 0,039 (0,017) U.A. e no tempo RL foi de 0,046 (0,021) U.A., sendo a média da diferença também significativa (0,007 U.A. [IC95% 0,002 a 0,013 U.A.]; $p = 0,010$). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os pacientes RF e NRF ($p = 0,050$) (**Tabela 14**).

Para a variável ΔZ_{sysN} , entre os pacientes RF, a média no tempo Basal 3 foi de 0,024 (0,009) U.A. e no tempo RL foi de 0,032 (0,011) U.A., resultando em uma média da diferença significativa (0,008 U.A. [IC95% 0,006 a 0,009 U. A.]; $p < 0,001$). Já entre os pacientes NRF, a média no tempo Basal 3 foi de 0,036 (0,009) U.A. e no tempo RL foi de 0,038 (0,009) U.A., sendo a média da diferença não significativa (0,002 U.A. [IC95% -0,002 a 0,006 U.A.]; $p = 0,339$). A comparação entre os pacientes RF e NRF não apresentou significância estatística ($p = 0,050$) (**Tabela 14**).

5.5.4 Curva de características de operação do receptor (ROC)

O valor da área abaixo da curva ROC (AUC) foi obtido pela análise da mudança em porcentagem para as variáveis VS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} , induzidas pela PEEP_A, pelo PLR e pela infusão de fluido. O cálculo da porcentagem da mudança foi realizado pela equação: $\Delta VAR = ([VAR_B - VAR_A] / VAR_A) * 100$, sendo VAR a variável de interesse, A o tempo basal e B o tempo após cada intervenção. Para a variável VVS, a AUC foi calculada utilizando o valor absoluto em cada momento basal e a diferença absoluta induzida por cada intervenção ($\Delta VVS = VVS_B - VVS_A$).

Consideramos a seguinte graduação para avaliar o desempenho de classificação⁽⁶¹⁾:

- AUC 0,90 a 1,00: excelente desempenho;
- AUC 0,80 a 0,89: bom desempenho;
- AUC 0,70 a 0,79: moderado desempenho.

Tabela 14 - Mudança nas variáveis hemodinâmicas e da TIE, entre os pacientes responsivos e não responsivos ao fluido, induzida pela RL.

Variáveis Média (DP)	Basal 3	RL	Média da diferença (IC95%)	*p - valor (tempo)	*p - valor (grupo)
VS (mL/b) Referência					
RF	48 (10)	63 (14)	15 (13 a 19)	< 0,001	
NRF	63 (18)	68 (21)	5 (-0,8 a 11)	0,087	0,144
VVS (%)					
RF	18 (7)	11 (5)	-7 (-9 a -5)	< 0,001	
NRF	7 (3)	5 (3)	-2 (-6 a 2)	0,247	0,006
ΔZ_{SHL} (U.A.)					
RF	0,035 (0,012)	0,042 (0,016)	0,007 (0,004 a 0,009)	< 0,001	
NRF	0,039 (0,017)	0,046 (0,021)	0,007 (0,002 a 0,013)	0,010	0,593
ΔZ_{sysN} (U.A.)					
RF	0,024 (0,009)	0,032 (0,011)	0,008 (0,006 a 0,009)	< 0,001	
NRF	0,036 (0,009)	0,038 (0,009)	0,002 (-0,002 a 0,006)	0,339	0,050

* Teste de ANOVA-RM fatorial entre os pacientes RF e NRF.

RF: responsivos ao fluido; NRF: não responsivos ao fluido; VS: volume sistólico; VVS: variação do VS; ΔZ_{SHL} : variação da impedância elétrica da SH da gama pulmonar; ΔZ_{sysN} variação da impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar normalizada; RL: infusão de Ringer Lactato; mL/b: mililitros por batimento; U.A.: unidades arbitrárias.

5.5.4.1 Habilidade da ΔVS , VVS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} induzidas pela PEEP_A em predizer a RF

A ΔVS apresentou baixo desempenho de predição, sendo a AUC de 0,56 (IC95% 0,35 a 0,99; p = 0,658), acurácia de 0,61, sensibilidade de 0,57 e especificidade de 0,80 para o valor de corte superior a -15 % (**Tabela 15, Fig. 26A**).

A VVS no tempo B1 apresentou excelente desempenho de predição, com a AUC de 0,93 (IC95% 0,80 a 0,99; p = 0,002), acurácia de 0,82, sensibilidade de 0,78 e especificidade de 1,00 para o valor de corte superior a 15 % (**Tabela 15, Fig. 26A**). A ΔVVS obteve moderado desempenho com a AUC de 0,70 (IC95% 0,51 a 0,88; p = 0,083). (**Tabela 15**).

A ΔZ_{SHL} obteve baixo desempenho de predição, sendo a AUC de 0,50 (IC95% 0,24 a 0,76; p = 0,523), acurácia de 0,36, sensibilidade de 0,20 e especificidade de 1,00 para o valor de corte superior a -25 % (**Tabela 15, Fig. 26A**).

A ΔZ_{sysN} também apresentou baixo desempenho, com uma AUC de 0,56 (IC95% 0,33

a 0,77; $p = 0,658$), acurácia de 0,57, sensibilidade de 0,52 e especificidade de 0,80 para o valor de corte inferior a -12 % (**Tabela 15, Fig. 26A**).

5.5.4.2 Habilidade da ΔVS , VVS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} induzidas pelo PLR em prever a RF

A ΔVS apresentou baixo desempenho de predição, sendo a AUC de 0,65 (IC95% 0,37 a 0,88; $p = 0,841$), acurácia de 0,43, sensibilidade de 0,30 e especificidade de 1,00 para o valor de corte superior a 27 % (**Tabela 15, Fig. 26B**).

A VVS no tempo B2 obteve um bom desempenho, com uma AUC de 0,88 (IC95% 0,70 a 0,99; $p = 0,005$), acurácia de 0,68, sensibilidade de 0,61 e especificidade de 1,00 para o valor de corte superior a 16 % (**Tabela 15, Fig. 26B**). A ΔVVS obteve baixo desempenho de classificação, com uma AUC 0,57 (IC95% 0,30 a 0,81; $p = 0,326$). (**Tabela 15**).

A ΔZ_{SHL} obteve moderado desempenho, sendo a AUC de 0,73 (IC95% 0,50 a 0,92; $p = 0,067$), acurácia de 0,61, sensibilidade de 0,52 e especificidade de 1,00 para o valor de corte superior a 20 % (**Tabela 15, Fig. 26B**).

A ΔZ_{sysN} obteve um bom desempenho de predição, com uma AUC de 0,81 (IC95% 0,57 a 1,00; $p = 0,019$), acurácia de 0,89, sensibilidade de 0,96 e especificidade de 0,60 para o valor de corte superior a 12 % (**Tabela 15, Fig. 26B**).

5.5.4.3 Habilidade da VVS, ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} induzidas pela RL em classificar a RF

A VVS no tempo B3 apresentou excelente desempenho de classificação, com uma AUC de 0,95 (IC95% 0,83 a 1,00; $p = 0,001$), acurácia de 0,82, sensibilidade de 0,78 e especificidade de 1,00 para o valor de corte superior a 13 % (**Tabela 15, Fig. 26C**). A VVS também obteve um excelente desempenho, sendo a AUC de 0,92 (IC95% 0,79 a 0,99; $p = 0,002$) e com os mesmos parâmetros estimados pela VVS no tempo Basal 1, exceto o valor de corte inferior a -5 % (**Tabela 15**).

A ΔZ_{SHL} obteve um baixo desempenho de classificação, so a AUC de 0,55 (IC95% 0,30 a 0,77; $p = 0,382$), com acurácia de 0,39, sensibilidade de 0,26 e especificidade de 1,00 para o valor de corte inferior a 5 % (**Tabela 15, Fig. 26C**).

A ΔZ_{sysN} obteve um excelente desempenho de classificação, sendo a AUC de 0,93 (IC95% 0,81 a 1,00; $p = 0,001$), acurácia de 0,89, sensibilidade de 0,87 e especificidade de 1,00 para o valor de corte superior a 24 % (**Tabela 15, Fig. 26C**).

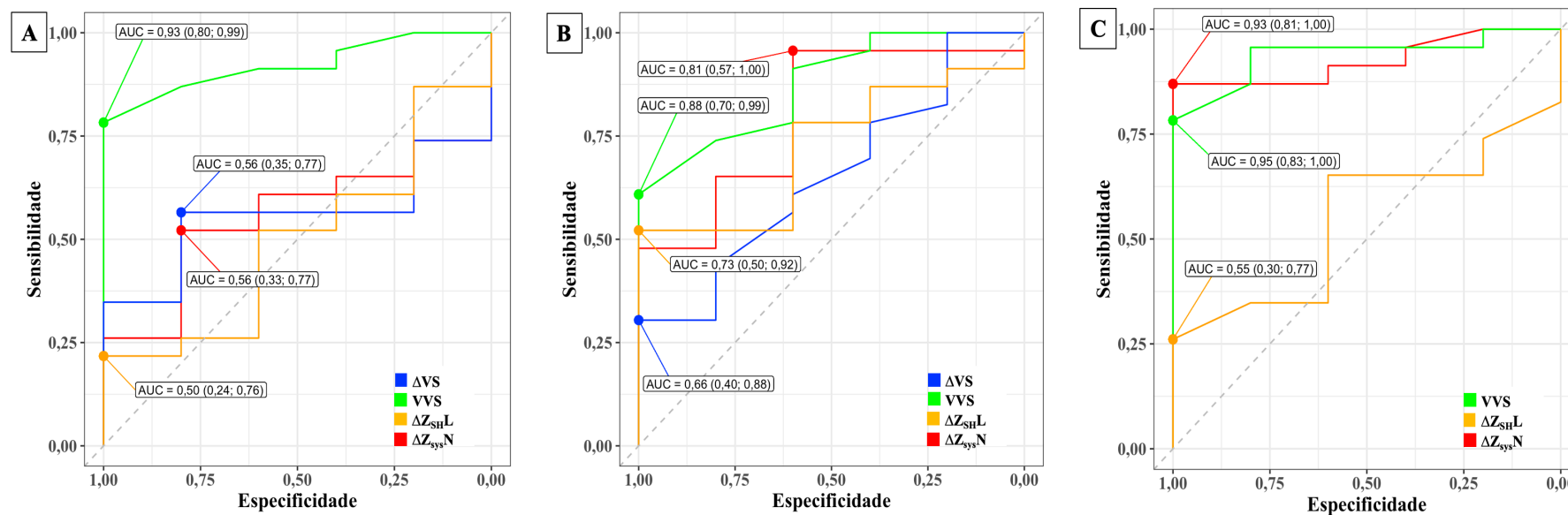
Tabela 15 - Desempenho das mudanças induzidas pela PEEP_A, PLR e após RL obtidas pela curva de características de operação do receptor (ROC).

Variáveis	AUC (IC95%)	Valor de corte (%) ^a	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	LR +	LR -	Acurácia	<i>p</i> - valor
PEEP_A										
ΔSV (%)	0,56 (0,35 a 0,99)	> -15	0,57	0,80	0,93	0,29	2,83	0,64	0,61	0,658
VVS (%)	0,93 (0,80 a 0,99)	> 15	0,78	1,00	1,00	0,50	Inf	0,22	0,82	0,002
ΔVVS (%)	0,70 (0,51 a 0,88)	> 5	0,48	1,00	1,00	0,29	Inf	0,52	0,57	0,083
ΔZ _{SHL} (%)	0,50 (0,24 a 0,76)	> -25	0,20	1,00	1,00	0,22	Inf	0,78	0,36	0,523
ΔZ _{sysN} (%)	0,56 (0,33 a 0,77)	< -12	0,52	0,80	0,92	0,27	2,61	0,60	0,57	0,658
PLR										
ΔVS (%)	0,65 (0,37 a 0,88)	> 27	0,30	1,00	1,00	0,24	Inf	0,70	0,43	0,841
VVS (%)	0,88 (0,70 a 0,99)	> 16	0,61	1,00	1,00	0,36	Inf	0,39	0,68	0,005
ΔVVS (%)	0,57 (0,30 a 0,81)	< -11	0,22	1,00	1,00	0,23	Inf	0,78	0,36	0,326
ΔZ _{SHL} (%)	0,73 (0,50 a 0,92)	> 20	0,52	1,00	1,00	0,31	Inf	0,48	0,61	0,067
ΔZ _{sysN} (%)	0,81 (0,57 a 1,00)	> 12	0,96	0,60	0,92	0,75	2,39	0,07	0,89	0,019
RL										
ΔVS > 15%	Referência									
VVS (%)	0,95 (0,83 a 1,00)	> 13	0,78	1,00	1,00	0,50	Inf	0,22	0,82	0,001
ΔVVS (%)	0,92 (0,79 a 0,99)	< -5	0,78	1,00	1,00	0,50	Inf	0,22	0,82	0,002
ΔZ _{SHL} (%)	0,55 (0,30 a 0,77)	< 5	0,26	1,00	1,00	0,23	Inf	0,74	0,39	0,382
ΔZ _{sysN} (%)	0,93 (0,81 a 1,00)	> 14	0,87	1,00	1,00	0,62	Inf	0,13	0,89	0,001

^a valor determinado pelo Índice de Youden.

RL: infusão de Ringer lactato, PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; VS: volume sistólico; VVS: variação do volume sistólico em cada momento basal; ΔVVS: mudança da VVS após cada intervenção; ΔZ_{SHL}: variação da impedância elétrica da SH gama pulmonar; ΔZ_{sysN} variação da impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar normalizada, AUC: área abaixo da curva ROC; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; LR+: *likelihood ratio* positivo; LR-: *likelihood ratio* negativo; Inf: infinito.

Figura 26 - Curva de características de operação do receptor (ROC).



A: Após a PEEP_A. **B:** Após o PLR. **C:** Após a infusão de 500 mL de Ringer lactato (RL). AUC: área abaixo da curva ROC; ΔVS : mudança no volume sistólico; VVS: variação do volume sistólico, considerada nos momentos basais (B1, B2 e B3) de cada intervenção. $\Delta Z_{SH}L$: variação da impedância elétrica da SH gama pulmonar; $\Delta Z_{sys}N$: variação da impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar normalizada. Fonte: gráficos elaborados pelo próprio autor.

5.6 Análise do sódio plasmático

No total, foram realizadas 168 infusões de 10 mL de SH, sendo 78 infusões com a concentração de 7,5 % (13 pacientes) e 90 infusões com a concentração de 10 % (15 pacientes).

Independente da concentração da SH utilizada, houve um aumento estatisticamente significativo entre o tempo inicial e o final (137 [2] mEq/L vs. 140 [3] mEq/L; $p < 0,001$) (Tabela 16, Fig. 27).

A comparação entre as duas diferentes concentrações de SH não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,053$). Observamos aumento estatisticamente significativo na média entre o tempo inicial e final para a concentração da SH [NaCl 7,5 %] (137 [2] mEq/L vs. 139 [2] mEq/L; $p = 0,004$) e para a concentração da SH [NaCl 10 %] (137 [2] mEq/L vs. 141 [3] mEq/L; $p < 0,001$) (Tabela 16).

Tabela 16 - Mudança na concentração de sódio plasmático total e nas diferentes concentrações de salina hipertônica utilizadas.

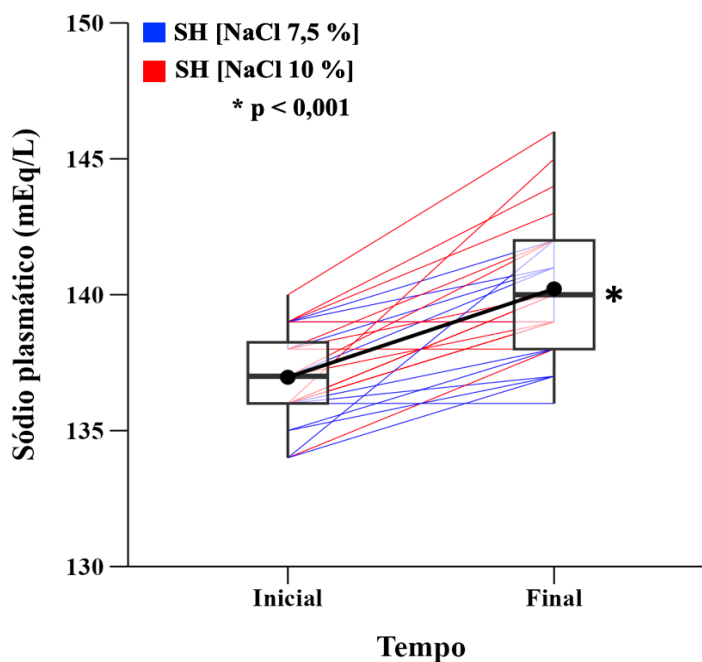
Variável Média (DP)	n	Nº infusões	Inicial	Final	Média da Diferença	<i>p</i> - valor
Na plasmático total (mEq/L)	28	168	137 (2)	140 (3)	3 (2 a 4)	< 0,001*
SH [NaCl 7,5 %] (mEq/L)	13	78	137 (2)	139 (2)	2 (1 a 4)	0,004**
SH [NaCl 10 %] (mEq/L)	15	90	137 (2)	141 (3)	4 (3 a 5)	< 0,001**

* Teste-t de Student pareado após *bootstrapping*.

** Teste de ANOVA - RM de uma via.

Na: sódio; SH [NaCl 7,5 %]: salina hipertônica com concentração de cloreto de sódio em 7,5 %; SH [NaCl 10 %]: salina hipertônica com concentração de cloreto de sódio em 10 %; mEq/L: miliequivalente por litro.

Valores de referência fornecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do Instituto do Coração - HCFMUSP: sódio plasmático: mEq/L: 136 a 145 mEq/L.

Figura 27 - Mudança no sódio plasmático entre o início e o final do protocolo.

* Teste-t de Student pareado após *bootstrapping*.

A linha preta contínua representa a mudança na média do sódio plasmático total; as linhas coloridas representam as mudanças nos valores individuais em relação à concentração de SH utilizada. SH: salina hipertônica; NaCl: cloreto de sódio. Fonte: gráfico elaborado pelo próprio autor.

Valores de referência fornecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do Instituto do Coração - HCFMUSP: sódio plasmático: 136 -145 mEq/L.

5.7 Análises das demais variáveis hemodinâmicas e obtidas pela TDTP

5.7.1 Frequência cardíaca

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (96 [16] bpm vs. 97 [17] bpm; $p = 1,000$), B1 vs. B3 (96 [16] bpm vs. 95 [16] bpm; $p = 1,000$) e B2 vs. B3 (97 [17] bpm vs. 95 [16] bpm; $p = 1,000$) (**Tabela 17**).

Entre os tempos basais e as intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre o tempos Basal 1 vs. PEEP_A (96 [16] bpm vs. 99 [18] bpm; $p = 1,000$), entre os tempos Basal 2 vs. PLR (97 [17] bpm vs. 94 [15] bpm; $p = 1,000$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (95 [16] bpm vs. 92 [14] bpm; $p = 0,142$) (**Tabela 17**).

Entre as intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (99 [18] bpm vs. 94 [15] bpm; $p = 0,280$); houve diminuição estatisticamente significativa entre os tempos PEEP_A vs. RL (99 [18] bpm vs. 92

[14] bpm; $p = 0,048$) e, não houve diferença estatisticamente significativa, entre os tempos PLR vs. RL (94 [15] bpm vs. 92 [14] bpm; $p = 1,00$) (**Tabela 17**).

5.7.2 Pressão arterial sistólica

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (131 [17] mmHg vs. 126 [23] mmHg; $p = 1,000$) e B1 vs. B3 (131 [17] mmHg vs. 139 [21] mmHg; $p = 0,369$). Entre os tempos B2 vs. B3 houve aumento estatisticamente significativo (126 [23] mmHg vs. 139 [21] mmHg; $p < 0,001$) (**Tabela 17**).

Entre os tempos basais e as intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (131 [17] mmHg vs. 118 [20] mmHg; $p = 0,001$), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (126 [23] mmHg vs. 156 [29] mmHg; $p < 0,001$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (139 [21] mmHg vs. 162 [25] mmHg; $p < 0,001$) (**Tabela 17**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (118 [20] mmHg vs. 156 [29] mmHg; $p < 0,001$) e entre os tempos PEEP_A vs. RL (118 [20] mmHg vs. 162 [25] mmHg; $p < 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (156 [29] mmHg vs. 162 [25] mmHg; $p = 1,000$) (**Tabela 17**).

5.7.3 Pressão arterial diastólica

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (74 [8] mmHg vs. 72 [9] mmHg; $p = 1,000$) e entre os tempos B1 vs. B3 (74 [8] mmHg vs. 77 [10] mmHg; $p = 0,618$). Entre os tempos B2 vs. B3 houve diferença estatisticamente significativa (72 [9] mmHg vs. 77 [10] mmHg; $p = 0,003$) (**Tabela 17**).

Entre os tempos basais e intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (74 [8] mmHg vs. 71 [12] mmHg; $p = 1,000$), houve aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (72 [9] mmHg vs. 80 [12] mmHg; $p = 0,007$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (77 [10] mmHg vs. 81 [10] mmHg; $p = 0,019$) (**Tabela 17**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos

valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (71 [12] mmHg vs. 80 [12] mmHg; p = 0,047), entre os tempos PEEP_A vs. RL (71 [12] mmHg vs. 81 [10] mmHg; p = 0,004) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (80 [12] mmHg vs. 81 [10] mmHg; p = 1,00) (**Tabela 17**).

5.7.4 Pressão arterial média

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (94 [9] mmHg vs. 91 [11] mmHg; p = 1,000) e entre os tempos B1 vs. B3 (94 [9] mmHg vs. 99 [13] mmHg; p = 0,179). Observamos diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B2 vs. B3 (91 [11] mmHg vs. 99 [13] mmHg; p < 0,001) (**Tabela 17**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre o tempos Basal 1 vs. PEEP_A (94 [9] mmHg vs. 86 [15] mmHg; p = 0,008), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (91 [11] mmHg vs. 109 [16] mmHg; p < 0,001) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (99 [13] mmHg vs. 111 [15] mmHg; p < 0,001) (**Tabela 17**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (86 [15] mmHg vs. 109 [16] mmHg; p < 0,001), entre os tempos PEEP_A vs. RL (86 [15] mmHg vs. 111 [15] mmHg; p < 0,001) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (109 [16] mmHg vs. 111 [15] mmHg; p = 1,000) (**Tabela 17**).

5.7.5 Débito Cardíaco

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (4,5 [1,2] L/min vs. 4,4 [0,9] L/min; p = 1,000), entre os tempos B1 vs. B3 (4,5 [1,2] L/min vs. 4,7 [1,1] L/min; p = 0,365) e houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B2 vs. B3 (4,4 [0,9] L/min vs. 4,7 [1,1] L/min; p = 0,003) (**Tabela 17**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (4,5 [1,2] L/min vs. 4,0 [1,1] L/min; p < 0,001), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (4,4 [0,9]

L/min vs. 5,7 [1,4] L/min; $p < 0,001$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (4,7 [1,1] L/min vs. 5,9 [1,5] L/min; $p < 0,001$) (**Tabela 17**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores do entre os tempos PEEP_A vs. PLR (4,0 [1,1] L/min vs. 5,7 [1,4] L/min; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (4,0 [1,1] L/min vs. 5,9 [1,5] L/min; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (5,7 [1,4] L/min vs. 5,9 [1,5] L/min; $p = 1,000$) (**Tabela 17**).

Tabela 17 - Análise das demais variáveis hemodinâmicas e do débito cardíaco ao longo dos seis tempos estudados.

AMBOS OS GRUPOS (n = 28)					
Variáveis Média (DP)	FC (b/min)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	DC (L/min)
Basal 1	96 (16)	131 (17)	74 (8)	94 (9)	4,5 (1,2)
PEEP _A	99 (18)	118 (20) ^a	71 (12)	86 (15) ^a	4,0 (1,1) ^a
Basal 2	97 (17)	126 (23)	72 (9)	91 (11)	4,4 (0,9) ^b
PLR	94 (15)	156 (29) ^{a,b,c}	80 (12) ^{b,c}	109 (16) ^{a,b,c}	5,7 (1,4) ^{a,b,c}
Basal 3	95 (16)	139 (21) ^{b,c,d}	77 (10) ^c	99 (13) ^{b,c,d}	4,7 (1,1) ^{c,b,d}
RL	92 (14) ^b	162 (25) ^{a,b,c,e}	81 (10) ^{a,b,c,e}	111 (15) ^{a,b,c,e}	5,9 (1,5) ^{a,b,c,e}
* p - valor (tempo)	0,005	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

* Teste de ANOVA-RM de uma via. Letras em sobrescrito indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEP_A; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3.

PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; RL: Ringer lactato. FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; VS: volume sistólico; VSI: volume sistólico indexado; VVS: variação do volume sistólico; b/m: batimento por minuto; mmHg: milímetros de mercúrio; L/min: litros por minuto; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; mL/b: mililitros por batimento; mL/m²/b: mililitros por metro quadrado por batimento.

5.7.6 Pressão venosa central

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (7 [3] mmHg vs. 8 [3] mmHg; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (7 [3] mmHg vs. 7 [4] mmHg; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (8 [3] mmHg vs. 7 [4] mmHg; $p = 1,000$) (**Tabela 18**).

Entre os tempos basais e as intervenções, houve aumento estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (7 [3] mmHg vs. 11 [3] mmHg; $p < 0,001$), diminuição estatisticamente significativa entre os tempos Basal 2 vs. PLR (8 [3] mmHg vs. 5 [3] mmHg; $p < 0,001$) e aumento estatisticamente significativa entre os tempos Basal 3 vs. RL (7 [4] mmHg vs. 9 [4] mmHg; $p = 0,007$) (**Tabela 18**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores o tempos PEEP_A vs. PLR (11 [3] mmHg vs. 7 [4] mmHg; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (11 [3] mmHg vs. 9 [4] mmHg; $p < 0,001$) e entre os tempos PLR vs. RL (5 [3] mmHg vs. 9 [4] mmHg; $p < 0,001$) (**Tabela 18**).

5.7.7 Resistência vascular sistêmica indexada

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (2936 [698] dyne-s-m²/cm⁵ vs. 2972 [718] dyne-s-m²/cm⁵; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (2936 [698] dyne-s-m²/cm⁵ vs. 2976 [795] dyne-s-m²/cm⁵; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (2972 [718] dyne-s-m²/cm⁵ vs. 2976 [795] dyne-s-m²/cm⁵; $p = 1,000$) (**Tabela 18**).

Entre os tempos basais e intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (2936 [698] dyne-s-m²/cm⁵ vs. 2868 [666] dyne-s-m²/cm⁵; $p = 1,000$), entre os tempos Basal 2 vs. PLR (2972 [718] dyne-s-m²/cm⁵ vs. 2831 [756] dyne-s-m²/cm⁵; $p = 1,000$) e entre Basal 3 vs. RL (2976 [795] dyne-s-m²/cm⁵ vs. 2690 [969] dyne-s-m²/cm⁵; $p = 0,462$) (**Tabela 18**).

Entre as intervenções, também não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (2868 [666] dyne-s-m²/cm⁵ vs. 2831 [756] dyne-s-m²/cm⁵; $p = 1,000$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (2868 [666] dyne-s-m²/cm⁵ vs. 2690 [969] dyne-s-m²/cm⁵; $p = 1,000$) e entre os tempos PLR vs. RL (2831 [756] dyne-s-m²/cm⁵ vs. 2690 [969] dyne-s-m²/cm⁵; $p = 1,000$) (**Tabela 18**).

5.7.8 Índice do volume diastólico final global

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (502 [100] mL/m² vs. 501 [106] mL/m²; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (502 [100] mL/m² vs. 505 [99] mL/m²; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (501 [106] mL/m² vs. 505 [99] mL/m²; $p = 1,000$) (**Tabela 18**).

Entre os tempos basais e intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (502 [100] mL/m² vs. 487 [105] mL/m²; p = 0,150), houve aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (501 [106] mL/m² vs. 549 [108] mL/m²; p < 0,001) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (505 [99] mL/m² vs. 552 [118] mL/m²; p < 0,001) (**Tabela 18**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (487 [105] mL/m² vs. 549 [108] mL/m²; p < 0,001), entre os tempos PEEP_A vs. RL (487 [105] vs. 552 [108] m²; p < 0,001) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (549 [108] vs. 552 [118] mL/m²; p = 1,000) (**Tabela 18**).

5.7.9 Índice do volume de sangue intratorácico

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (606 [131] mL/m² vs. 606 [139] mL/m²; p = 1,000), entre os tempos B1 vs. B3 (606 [131] mL/m² vs. 611 [129] mL/m²; p = 1,000) e entre os tempos B2 vs. B3 (606 [139] mL/m² vs. 611 [129] mL/m², p = 1,000) (**Tabela 18**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (606 [131] mL/m² vs. 587 [137] mL/m²; p = 0,013), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (606 [139] mL/m² vs. 680 [144] mL/m²; p < 0,001) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (611 [129] mL/m² vs. 672 [154] mL/m²; p < 0,001) (**Tabela 18**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (587 [137] mL/m² vs. 680 [144] mL/m²; p < 0,001), entre os tempos PEEP_A vs. RL (587 [137] mL/m² vs. 672 [154] mL/m²; p < 0,001) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (680 [144] mL/m² vs. 672 [154] mL/m²; p = 1,000) (**Tabela 18**).

5.7.10 Índice de água pulmonar extravascular

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (7,9 [2,3] mL/Kg vs. 8,1 [2,4]

mL/Kg; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (7,9 [2,3] mL/Kg vs. 8,0 [2,3] mL/Kg; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (8,1 [2,4] mL/Kg vs. 8,0 [2,3] mL/Kg, $p = 1,000$) (**Tabela 18**).

Entre os tempos basais e intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (7,9 [2,3] mL/Kg vs. 8,1 [2,1] mL/Kg; $p = 1,000$), entre os tempos Basal 2 vs. PLR (8,1 [2,4] mL/Kg vs. 7,8 [2,1] mL/Kg; $p = 1,000$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (8,0 [2,3] mL/Kg vs. 8,1 [2,4] mL/Kg; $p = 1,000$) (**Tabela 18**).

Entre as intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (8,1 [2,1] mL/Kg vs. 7,8 [2,1] mL/Kg; $p = 1,000$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (8,1 [2,1] mL/Kg vs. 8,1 [2,4] mL/Kg; $p = 1,000$) e entre os tempos PLR vs. RL (7,8 [2,1] mL/Kg vs. 8,1 [2,4] mL/Kg; $p = 1,000$) (**Tabela 18**).

5.7.11 Índice de permeabilidade vascular pulmonar

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (2,2 [0,5] vs. 2,2 [0,5]; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (2,2 [0,5] vs. 2,2 [0,5]; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (2,2 [0,5] vs. 2,2 [0,4]; $p = 0,754$) (**Tabela 18**).

Entre os tempos basais e intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (2,2 [0,5] vs. 2,3 [0,5]; $p = 0,207$), houve diminuição estatisticamente significativa entre os tempos Basal 2 vs. PLR (2,2 [0,5] vs. 2,0 [0,5]; $p < 0,001$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (2,2 [0,4] vs. 2,0 [0,4]; $p < 0,001$) (**Tabela 18**).

Entre as intervenções, houve uma diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (2,3 [0,5] vs. 2,0 [0,5]; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (2,3 [0,5] vs. 2,0 [0,4]; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (2,00 [0,5] vs. 2,0 [0,4]; $p = 1,000$) (**Tabela 18**).

5.7.12 Fração de ejeção global

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (21 [6] vs. 21 [6]; $p = 1,000$) e entre os tempos B1 vs. B3 (21 [6] vs. 22 [6]; $p = 0,178$); houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B2 vs. B3 (21 [6] vs. 22 [6]; $p = 0,010$) (**Tabela 18**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa

na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (21 [6] % vs. 18 [6] %; $p < 0,001$), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (21 [6] % vs. 25 [6] %; $p < 0,001$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (22 [6] % vs. 26 [6] %; $p < 0,001$) (**Tabela 18**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PEEP_A vs. PLR (18 [6] % vs. 25 [6] %; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (18 [6] % vs. 26 [6] %; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PRL vs. RL (2 [6] % vs. 26 [6] %; $p = 1,000$) (**Tabela 18**).

5.7.13 Índice de Função cardíaca

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1s vs. B2 (5,0 [1,4] 1/min vs. 5,0 [1,3] 1/min; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (5,0 [1,4] 1/min vs. 5,2 [1,5] 1/min; $p = 0,162$) e houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B2 vs. B3 (5,0 [1,3] 1/min vs. 5,2 [1,5] 1/min; $p = 0,008$) (**Tabela 18**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (5,0 [1,4] 1/min vs. 4,5 [1,4] 1/min; $p < 0,001$), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (5,0 [1,3] 1/min vs. 6,0 [1,7] 1/min; $p < 0,001$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (5,2 [1,5] 1/min vs. 6,0 [1,7] 1/min; $p < 0,001$) (**Tabela 18**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (4,5 [1,4] 1/min vs. 6,0 [1,7] 1/min; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (4,5 [1,4] 1/min vs. 6,0 [1,7] 1/min; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (6,0 [1,7] 1/min vs. 6,0 [1,7] 1/min; $p = 1,000$) (**Tabela 18**).

Tabela 18 - Análise das demais variáveis hemodinâmicas indexadas e volumétricas obtidas por TDTP ao longo dos seis tempos estudados.

AMBOS OS GRUPOS (n = 28)								
Variável Média (DP)	PVC (mmHg)	RVSI (dyne-s-m ² /cm ⁵)	IDFG (mL/m ²)	ISIT (mL/m ²)	IAPE (mL/kg)	IPVP	FEG (%)	IFC (1/min)
Basal 1	7 (3)	2936 (698)	502 (100)	606 (131)	7,9 (2,3)	2,2 (0,5)	21 (6)	5,0 (1,4)
PEEP _A	11 (3) ^a	2868 (666)	487 (105)	587 (137) ^a	8,1 (2,1)	2,3 (0,5)	18 (6) ^a	4,5 (1,4) ^a
Basal 2	8 (3) ^b	2972 (718)	501 (106)	606 (139)	8,1 (2,4)	2,2 (0,5)	21 (6) ^b	5,0 (1,3) ^b
PLR	5 (3) ^{b,c}	2831 (756)	549 (108) ^{a,b,c}	680 (144) ^{a,b,c}	7,8 (2,1)	2,0 (0,5) ^{a,b,c}	25 (6) ^{a,b,c}	6,0 (1,7) ^{a,b,c}
Basal 3	7 (4) ^b	2976 (795)	505 (99) ^d	611 (129) ^d	8,0 (2,3)	2,2 (0,4) ^d	22 (6) ^{b,c,d}	5,2 (1,5) ^{b,c,d}
RL	9 (4) ^{b,d,e}	2690 (969)	552 (118) ^{a,b,c,e}	672 (154) ^{a,b,c,e}	8,1 (2,4)	2,0 (0,4) ^{a,b,c,e}	26 (6) ^{a,b,c,e}	6,0 (1,7) ^{a,b,c,d,e}
<i>* p - valor (tempo)</i>	< 0,001	0,123	< 0,001	< 0,001	0,310	< 0,001	< 0,001	< 0,001

* Teste de ANOVA-RM de uma via. Letras em sobrescrito indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEP_A; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3. PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; RL: Ringer Lactato; PVC: pressão venosa central; RVSI: resistência vascular sistêmica indexada; IDFG: índice do volume diastólico final global; ISIT: índice do volume de sangue intratorácico; IAPE: índice de água pulmonar extravascular; IPVP: índice de permeabilidade vascular pulmonar; FEG: fração de ejeção global; IFC: índice de função cardíaca. mmHg: milímetros de mercúrio; dyne-s-m²/cm⁵: dinas por segundo por metro quadrado por centímetro elevado a quinta potência; mL/m²: mililitros por metro quadrado; mL/Kg: mililitros por quilo.

5.8 Demais variáveis obtidas pela TIE

5.8.1 Variação da impedância elétrica da ventilação global (ΔZ_{VC})

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (24,5 [6,1] U.A. vs. 24,6 [6,1] U.A.; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (24,5 [6,1] U.A. vs. 24,3 [6,4] U.A.; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (24,6 [6,1] U.A. vs. 24,3 [6,4] U.A.; $p = 0,696$) (**Tabela 19**).

Entre os tempos basais e intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (24,6 [6,1] U.A. vs. 24,5 [5,7] U.A.; $p = 1,000$), entre os tempos Basal 2 vs. PLR (24,6 [6,1] U.A. vs. 23,7 [6,7] U.A.; $p = 0,351$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (24,3 [6,4] U.A. vs. 23,8 [6,4] U.A.; $p = 0,351$) (**Tabela 19**).

Entre as intervenções, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PEEP_A vs. PLR (24,5 [5,7] U.A. vs. 23,7 [6,7] U.A.; $p = 1,000$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (24,5 [5,7] U.A. vs. 23,8 [6,4] U.A.; $p = 1,000$) e entre os tempos PLR vs. RL (23,7 [6,7] U.A. vs. 23,8 [6,4] U.A.; $p = 1,000$) (**Tabela 19**).

5.8.2 Mudança da ΔZ_{VC} na região pulmonar não dependente (ΔZ_{VCND})

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (10,5 [3,0] U.A. vs. 10,3 [2,9] U.A.; $p = 0,318$), entre os tempos B1 vs. B3 (10,5 [3,0] U.A. vs. 10,4 [2,9] U.A.; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (10,3 [2,9] U.A. vs. 10,4 [2,9] U.A.; $p = 1,000$) (**Tabela 19**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (10,5 [3,0] U.A. vs. 8,5 [2,6] U.A.; $p < 0,001$), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (10,3 [2,9] U.A. vs. 11,6 [2,8] U.A.; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos Basal 3 vs. RL (10,4 [2,9] U.A. vs. 10,2 [2,7] U.A.; $p = 1,000$) (**Tabela 19, Fig. 28**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (8,5 [2,6] U.A. vs. 11,7 [2,8] U.A.; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (8,5 [2,6] U.A. vs. 10,2 [2,7] U.A.; $p < 0,001$) e entre os tempos PLR vs. RL (11,7 [2,8] U.A. vs. 10,2 [2,7] U.A.; $p < 0,001$) (**Tabela 19**).

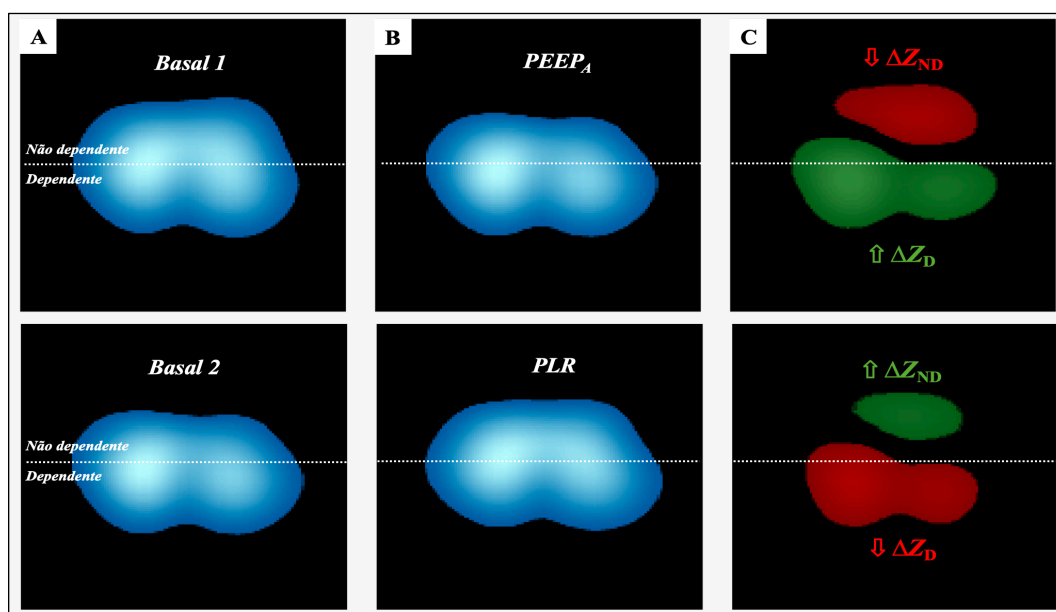
5.8.3 Mudança da ΔZ_{VC} na região pulmonar dependente (ΔZ_{VCD})

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (12,3 [4,7] U.A. vs. 12,5 [4,6] U.A.; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (12,3 [4,7] U.A. vs. 12,2 [4,7] U.A.; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (12,5 [4,6] U.A. vs. 12,2 [4,7] U.A.; $p = 0,619$) (**Tabela 19**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve aumento estatisticamente significativo na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (12,3 [4,7] U.A. vs. 14,3 [4,1] U.A.; $p < 0,001$), diminuição estatisticamente significativa entre os tempos Basal 2 vs. PLR (12,5 [4,6] U.A. vs. 10,3 [4,9] U.A.; $p < 0,001$) e entre os tempos Basal 3 vs. RL (12,2 [4,7] U.A. vs. 11,4 [4,4] U.A.; $p = 0,011$) (**Tabela 19, Fig. 28**).

Entre as intervenções, houve uma diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (14,3 [4,1] U.A. vs. 10,3 [4,9] U.A.; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (14,3 [4,1] U.A. vs. 11,4 [4,4] U.A.; $p < 0,001$) e entre os tempos PLR vs. RL (10,3 [4,9] U.A. vs. 11,4 [4,4] U.A.; $p = 0,095$) (**Tabela 19**).

Figura 28 - Mudanças da ΔZ_{VCND} e ΔZ_{VCD} após a PEEP_A e o PLR.



A: tempo Basal. **B:** após a PEEP_A e a manobra de PLR. **C:** diferença entre os pixels da ΔZ entre A e B: na imagem superior observamos diminuição da ΔZ_{VCND} (vermelho) e aumento da ΔZ_{VCD} (verde) após a PEEP_A; na imagem inferior observamos aumento da ΔZ_{VCND} (verde) e diminuição da ΔZ_{VCD} (vermelho) após o PLR. PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*. Fonte: imagem de arquivo pessoal do próprio autor, obtidas pelo *software EIT Analysis Tools* versão 8.13 (TIMPEL SA, São Paulo, Brasil).

5.8.4 Distribuição da ventilação na região pulmonar não dependente (DV_{ND})

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (37 [9] % vs. 37 [9] %; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (37 [9] % vs. 37 [9] %; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (37 [9] cmH₂O vs. 37 [9] cmH₂O; $p = 1,000$) (**Tabela 19, Fig. 29**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (37 [9] % vs. 28 [8] %; $p < 0,001$), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (37 [9] % vs. 44 [10] %; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos Basal 3 vs. RL (37 [9] % vs. 38 [9] %; $p = 0,277$) (**Tabela 19, Fig. 29**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (28 [8] % vs. 44 [10] %; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (28 [8] % vs. 38 [9] %; $p < 0,001$) e entre os tempos PLR vs. RL (44 [10] % vs. 38 [9] %; $p < 0,001$) (**Tabela 19, Fig. 29**).

5.8.5 Distribuição da ventilação na região pulmonar dependente (DV_D)

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (63 [9] % vs. 63 [9] %; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (63 [9] % vs. 63 [9] %; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (63 [9] cmH₂O vs. 63 [9] cmH₂O; $p = 1,000$) (**Tabela 19, Fig. 29**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve aumento estatisticamente significativo na média dos valores entre os tempos B1 vs. com PEEP_A (63 [9] % vs. 72 [8] %; $p < 0,001$), diminuição estatisticamente significativa entre os tempos Basal 2 vs. PLR (63 [9] % vs. 56 [10] %; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos Basal 3 vs. RL (63 [9] % vs. 62 [8] %; $p = 0,277$) (**Tabela 19, Fig. 29**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (72 [8] % vs. 56 [10] %; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (72 [8] % vs. 62 [9] %; $p < 0,001$) e entre os tempos PRL vs. RL (56 [10] % vs. 62 [9] %; $p < 0,001$) (**Tabela 19, Fig. 29**).

5.8.6 Distribuição da perfusão na região pulmonar não dependente (DP_{ND})

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente

significante na média dos valores da entre os tempos B1 vs. B2 (38 [8] % vs. 38 [7] %; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (38 [8] % vs. 37 [8] %; $p = 1,000$) e entre os tempos B2 vs. B3 (38 [7] cmH₂O vs. 37 [8] cmH₂O; $p = 1,000$) (**Tabela 19, Fig. 29**).

Entre os tempos basais e intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (38 [8] % vs. 36 [9] %; $p = 1,000$), houve um aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (38 [7] % vs. 45 [8] %; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos Basal 3 vs. RL (37 [8] % vs. 38 [9] %; $p = 1,000$) (**Tabela 19, Fig. 29**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (36 [9] % vs. 45 [8] %; $p < 0,001$), não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PEEP_A vs. RL (36 [9] % vs. 38 [9] %; $p = 0,905$); e houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PRL vs. RL (45 [8] % vs. 38 [9] %; $p < 0,001$) (**Tabela 19 Fig. 29**).

5.8.7 Distribuição da perfusão na região pulmonar dependente (DP_D)

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (62 [8] % vs. 63 [7] %; $p = 1,000$), entre os tempos B1 vs. B3 (62 [8] % vs. 63 [8] %; $p = 1,000$) e entre o tempos B2 vs. B3 (63 [7] cmH₂O vs. 63 [8] cmH₂O; $p = 1,000$) (**Tabela 19, Fig. 29**).

Entre os tempos basais e intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores e ntre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (62 [8] % vs. 64 [9] %; $p = 1,000$), houve diminuição estatisticamente significativa entre os tempos Basal 2 vs. PLR (63 [6] % vs. 55 [8] %; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo Basal 3 vs. RL (63 [8] % vs. 62 [9] %; $p = 1,000$) (**Tabela 19, Fig. 29**).

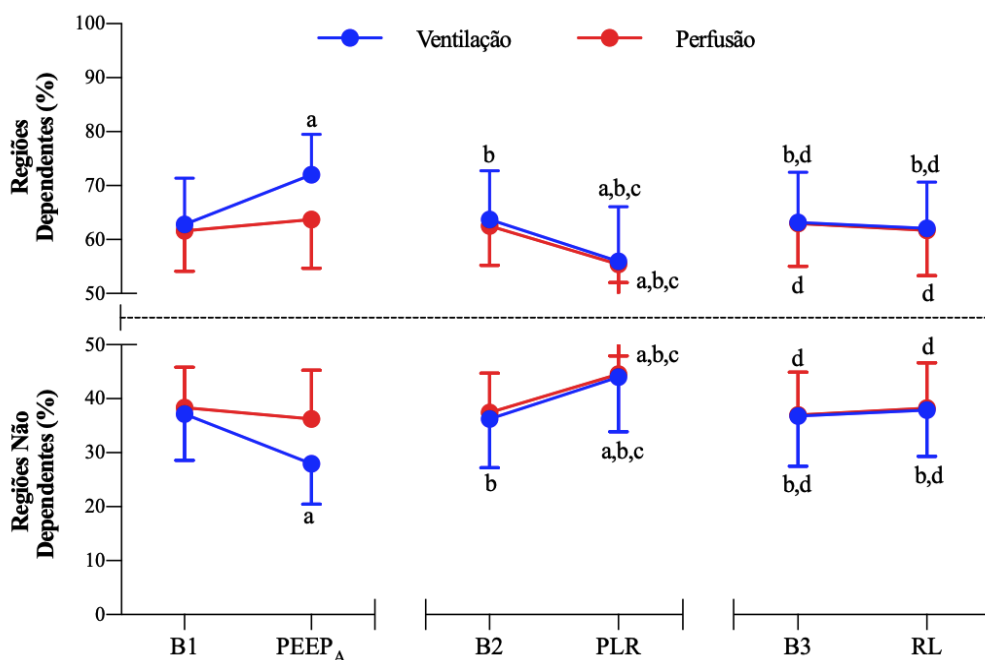
Na comparação entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (64 [9] % vs. 55 [8] %; $p < 0,001$), não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PEEP_A vs. RL (64 [9] % vs. 62 [9] %; $p = 0,905$) e houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PLR vs. RL (55 [8] % vs. 62 [9] %; $p < 0,001$) (**Tabela 19, Fig. 29**).

Tabela 19 - Mudanças na variação de impedância da ventilação pulmonar global, da ventilação pulmonar regional e da porcentagem de ventilação e perfusão regionais obtidas pela TIE ao longo dos seis tempos estudados.

AMBOS OS GRUPOS (n = 28)							
Variável Média (DP)	ΔZ_{VC} (U.A.)	ΔZ_{VCND} (U.A.)	ΔZ_{VCD} (U.A.)	DV _{ND} (%)	DV _D (%)	DP _{ND} (%)	DP _D (%)
Basal 1	24,5 (6,1)	10,5 (3,0)	12,3 (4,7)	37 (9)	63 (9)	38 (8)	62 (8)
PEEP _A	24,5 (5,7)	8,5 (2,6) ^a	14,3 (4,1) ^a	28 (8) ^a	72 (8) ^a	36 (9)	64 (9)
Basal 2	24,6 (6,1)	10,3 (2,9) ^b	12,5 (4,6) ^b	37 (9) ^b	63 (9) ^b	38 (7)	62 (7)
PLR	23,7 (6,7)	11,6 (2,8) ^{a,b,c}	10,3 (4,6) ^{a,b,c}	44 (10) ^{a,b,c}	56 (10) ^{a,b,c}	45 (8) ^{a,b,c}	55 (8) ^{a,b,c}
Basal 3	24,3 (6,4)	10,4 (2,9) ^{b,d}	12,2 (4,7) ^{b,d}	37 (9) ^{b,d}	63 (9) ^{b,d}	37 (8) ^d	63 (8) ^d
RL	23,8 (6,4) ^{a,c,e}	10,2 (2,7) ^{b,d}	11,4 (4,4) ^{b,e}	38 (9) ^{b,d}	62 (9) ^{b,d}	38 (9) ^d	62 (9) ^d
* <i>p</i> - valor (tempo)	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

* Teste de ANOVA-RM de uma via. Letras em sobrescrito indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEP_A; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3. PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; RL: Ringer Lactato. ΔZ_{VC} : variação da impedância global da ventilação; ΔZ_{VCND} : variação da impedância da ventilação na região pulmonar não dependente; ΔZ_{VCD} : variação da impedância da ventilação na região pulmonar dependente; DV_{ND}: distribuição da ventilação na região pulmonar não dependente; DV_D: distribuição da ventilação na região pulmonar dependente; DP_{ND}: distribuição da perfusão na região pulmonar não dependente; DP_D: distribuição da perfusão na região pulmonar dependente; U.A.: unidades arbitrárias; %: porcentagem.

Figura 29 - Distribuição da ventilação e perfusão nas regiões pulmonares não dependentes e dependentes ao longo dos seis tempos estudados.



* Teste de ANOVA-RM de uma via. Letras indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEP_A; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3.

B1: Basal 1; PEEP_A: aumento da PEEP; B2: Basal2; PLR: *passive leg raising*; B3: Basal 3; RL: Ringer Lactato. Fonte: gráfico elaborado pelo próprio autor.

5.8.8 Pressão de platô

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (19,4 [1,9] cmH₂O vs. 19,1 [1,9] cmH₂O; $p = 1,000$), houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B1 vs. B3 (19,4 [1,9] cmH₂O vs. 18,7 [1,5] cmH₂O; $p = 0,042$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B2 vs. B3 (19,1 [1,9] cmH₂O vs. 18,7 [1,5] cmH₂O; $p = 1,000$) (**Tabela 20**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve aumento estatisticamente significativo na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (19,4 [1,9] cmH₂O vs. 29,7 [2,6] cmH₂O; $p < 0,001$), uma diminuição estatisticamente significativa entre os tempos Basal 2 vs. PLR (19,1 [1,9] cmH₂O vs. 17,7 [2,1] cmH₂O; $p < 0,001$) e aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 3 vs. RL (18,7 [1,5] cmH₂O vs. 19,0 [1,6] cmH₂O; $p = 0,009$) (**Tabela 20**).

Entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos PEEP_A vs. PLR (29,7 [2,6] cmH₂O vs. 17,7 [2,1] cmH₂O; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (29,7 [2,6] cmH₂O vs. 19,0 [1,6] cmH₂O; $p < 0,001$) e entre os tempos PLR vs. RL (17,7

[2,1] cmH₂O vs. 19,0 [21,6] cmH₂O; $p < 0,001$) (**Tabela 20**).

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (11,4 [2,0] cmH₂O vs. 11,0 [1,9] cmH₂O; $p = 1,000$), houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B1 vs. B3 (11,4 [2,0] cmH₂O vs. 10,5 [1,5] cmH₂O; $p = 0,046$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B2 vs. B3 (11,0 [1,9] cmH₂O vs. 10,5 [1,5] cmH₂O; $p = 0,359$) (**Tabela 20**).

Entre os tempos basais e intervenções, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A [11,4 [2,0] cmH₂O vs. 12,7 [2,7] cmH₂O; $p = 0,108$), houve diminuição estatisticamente significativa entre os tempos Basal 2 vs. PLR (11,0 [1,9] cmH₂O vs. 9,7 [2,1] cmH₂O; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos Basal 3 vs. RL (10,5 [1,5] cmH₂O vs. 11,0 [1,6] cmH₂O; $p = 0,059$) (**Tabela 20**).

Na comparação entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores da *Pdriving* entre os tempos PEEP_A vs. PLR (12,7 [2,7] cmH₂O vs. 9,7 [2,1] cmH₂O; $p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (12,7 [2,7] cmH₂O vs. 11,0 [1,6] cmH₂O; $p = 0,002$) e entre os tempos PLR vs. RL (9,7 [2,1] cmH₂O vs. 11 [1,6] cmH₂O; $p < 0,001$) (**Tabela 20**).

5.8.9 Complacência do sistema respiratório

Na comparação entre os tempos basais, não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos B1 vs. B2 (39 [9] cmH₂O vs. 41 [9] cmH₂O; $p = 0,157$), houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B1 vs. B3 (39 [9] cmH₂O vs. 43 [9] cmH₂O; $p < 0,001$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos B2 vs. B3 (41 [9] cmH₂O vs. 43 [9] cmH₂O; $p = 1,000$) (**Tabela 20**).

Entre os tempos basais e intervenções, houve diminuição estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos Basal 1 vs. PEEP_A (39 [9] mL/cmH₂O vs. 35 [8] mL/cmH₂O; $p < 0,001$), aumento estatisticamente significativo entre os tempos Basal 2 vs. PLR (41 [9] mL/cmH₂O vs. 49 [13] mL/cmH₂O; $p < 0,001$) e diminuição estatisticamente significativa entre os tempos Basal 3 vs. RL (43 [9] mL/cmH₂O vs. 41 [9] mL/cmH₂O; $p < 0,001$) (**Tabela 20**).

Na comparação entre as intervenções, houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores entre os tempos PEEP_A vs. PLR (35 [8] mL/cmH₂O vs. 49 [13] mL/cmH₂O;

$p < 0,001$), entre os tempos PEEP_A vs. RL (35 [8] mL/cmH₂O vs. 41 [9] mL/cmH₂O; $p < 0,001$) e entre os tempos PLR vs. (49 [13] mL/cmH₂O vs. 41 [9] mL/cmH₂O; $p < 0,001$) (**Tabela 20**).

Tabela 20 - Análise das variáveis de mecânica ventilatória obtidas pela TIE ao longo dos seis tempos estudados.

AMBOS OS GRUPOS (n = 28)			
Variável Média (DP)	Pplat cmH ₂ O	Pdriving (cmH ₂ O)	Csr (mL/cmH ₂ O)
Basal 1	19,4 (1,9)	11,4 (2,0)	39 (9)
PEEP _A	29,7 (2,6) ^a	12,7 (2,7)	35 (8) ^a
Basal 2	19,1 (1,9) ^b	11,0 (1,9) ^b	41 (9) ^b
PLR	17,7 (2,1) ^{a,b,c,d}	9,7 (2,1) ^{a,b,c}	49 (13) ^{a,b,c}
Basal 3	18,7 (1,5) ^{a,b,d}	10,5 (1,5) ^{a,b,d}	43 (9) ^{a,b,d}
RL	19,0 (1,6) ^{b,d,e}	11,0 (1,6) ^{b,d}	41 (9) ^{b,d,e}
* p - valor (tempo)	<0,001	<0,001	<0,001

* Teste de ANOVA-RM de uma via. Letras em sobrescrito indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEP_A; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3. PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; RL: Ringer Lactato; Pplat: pressão de platô; Pdriving: pressão de distensão; Csr: complacência do sistema respiratório.

5.9 Variáveis obtidas pela gasometria arterial e gasometria venosa

A análise foi realizada entre os valores obtidos no início e no final do protocolo de estudo.

5.9.1 Potencial hidrogeniônico

Não houve diferença estatisticamente significante na média dos valores para o pH arterial (7,39 [0,05] vs. 7,3 [0,06]; $p = 0,153$) e para o pH venoso (7,34 [0,05] vs. 7,32 [0,05]; $p = 0,068$) (**Tabela 21**).

5.9.2 Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue

Houve aumento estatisticamente significante na média dos valores para pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂) (39 [5] mmHg vs. 36 [5] mmHg; $p = 0,001$) e diminuição estatisticamente significante na média dos valores para a pressão parcial de

dióxido de carbono no sangue venoso (PvCO₂) (46 [5] mmHg vs. 42 [6] mmHg; p = 0,002) **(Tabela 21)**.

5.9.3 Pressão parcial de oxigênio no sangue

Houve aumento estatisticamente significativo na média dos valores para a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) (147 [45] mmHg vs. 183 [43] mmHg; p = 0,010) e não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores para a pressão parcial de oxigênio no sangue venoso (PvO₂) (47 [8] mmHg vs. 47 [9] mmHg; p = 0,638) **(Tabela 21)**.

5.9.4 Saturação de oxigênio da hemoglobina

Não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores para a saturação de oxigênio da hemoglobina no sangue arterial (SaO₂) (98 [2] % vs. 99 [1] %; p = 0,456) e na média dos valores para a saturação de oxigênio da hemoglobina no sangue venoso (SvO₂) (77 [9] % vs. 75 [9] %; p = 0,369) **(Tabela 21)**.

5.9.5 Relação entre a PaO₂ e a fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂)

Houve um aumento estatisticamente significativo na média dos valores para a relação PaO₂/FiO₂ (244 [75] mmHg vs. 305 [72] mmHg; p = 0,010) **(Tabela 21)**.

5.9.6 Bicarbonato plasmático

Houve uma diminuição estatisticamente significativa na média dos valores para o BIC arterial (24 [2] mmol/L vs. 21 [3] mmol/L; p = 0,001) e na média dos valores para o BIC venoso (24 [2] mmol/L vs. 21 [3] mmol/L; p = 0,001) **(Tabela 21)**.

5.9.7 Lactato plasmático arterial

Não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores para o lactato arterial (29 [16] mg/dL vs. 31 [15] mg/dL; p = 0,477) **(Tabela 21)**.

5.9.8 Cloro plasmático

Houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores para o cloro plasmático (108 [3] mEq/L vs. 114 [8] mEq/L; $p = 0,035$) (**Tabela 21**).

Tabela 21 - Análise das variáveis obtidas pela da gasometria arterial, gasometria venosa, lactato arterial e cloro no início e no final do protocolo.

AMBOS OS GRUPOS (n = 28)			
Variáveis média (DP)	Inicial	Final	* <i>p</i> - valor
pH arterial	7,39 (0,05)	7,37 (0,06)	0,153
PaCO ₂ (mmHg)	39 (5)	36 (5)	0,001
PaO ₂ (mmHg)	147 (45)	183 (43)	0,010
SaO ₂ (%)	98 (2)	99 (1)	0,456
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	244 (75)	305 (72)	0,010
BIC arterial (mmol/L)	23 (2)	20 (2)	0,001
pH venoso	7,34 (0,05)	7,32 (0,05)	0,068
PvCO ₂ (mmHg)	46 (5)	42 (6)	0,002
PvO ₂ (mmHg)	47 (8)	47 (9)	0,638
SvO ₂ (%)	77 (9)	75 (9)	0,369
BIC venoso (mmol/L)	24 (2)	21 (3)	0,001
Lactato arterial (mg/dL)	29 (16)	31 (15)	0,477
Cloro (mEq/L)	108 (3)	114 (8)	0,035

* Teste-t de Student pareado após *bootstrapping*.

pH: potencial hidrogeniônico; PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; PaO₂: pressão parcial do oxigênio no sangue arterial; SaO₂: saturação de oxigênio da hemoglobina no sangue arterial; PaO₂/FiO₂: relação entre a PaO₂ e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂); BIC: bicarbonato plasmático; PvCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso; PvO₂: pressão parcial do oxigênio no sangue venoso; SvO₂: saturação de oxigênio da hemoglobina no sangue venoso; mmHg: milímetro de mercúrio; mg/L: miligrama por litro; mEq/L: miliequivalente por litro.

Valores de referência fornecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do Instituto do Coração - HCFMUSP:
 pH arterial 7,35-7,45; PaCO₂ 35-45 mmHg; PaO₂ 80-110 mmHg; SaO₂ 95-100 %; BIC arterial 20-24 mmol/L, pH venoso 7,33-7,43; PvCO₂ 38-50 mmHg; PvO₂ 30-50 mmHg; SvO₂ 60-85 %; BIC venoso 23-27 mmol/L; Lactato arterial: 4-14 mg/dL, Cloro plasmático: 98-106 mEq/L.

6. DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro a avaliar a associação entre a ΔZ_{SHL} e o IC e entre a ΔZ_{sysN} e o VSI durante manobras dinâmicas de responsividade ao fluido. A ΔZ_{SHL} apresentou uma menor confiabilidade em acompanhar as mudanças no IC e não foi uma medida preditora para responsividade ao fluido. Por outro lado, a ΔZ_{sysN} acompanhou de forma mais confiável as mudanças no SVI e se demonstrou um bom preditor após o PLR e, um excelente classificador, após a infusão de fluido. Como uma medida não invasiva, ΔZ_{sysN} oferece um forte valor preditivo para a responsividade ao fluido, similar à SVV, e poderia servir como uma alternativa para o manejo de fluidos em pacientes submetidos à ventilação mecânica após cirurgia cardíaca.

Nossos resultados sugerem uma complexa interação entre os efeitos da $PEEP_A$, PLR e RL sobre a pré-carga do ventrículo direito e, possivelmente, sobre o colapso e a hiperdistensão alveolar e a circulação pulmonar. Essa interação pode influenciar as respostas específicas da ΔZ_{SHL} e da ΔZ_{sysN} em cada condição testada e, entendê-las, pode ajudar a refinar a aplicação clínica, principalmente da ΔZ_{sysN} .

A variação média da $PEEP_A$ em 9 cmH₂O provocou um aumento na PVC (57 %), diminuição no IDFG (-3 %), ISIT (-3 %), IC (-16 %), VSI (-14 %), FEG (-3 %), IFC (-10 %), PAM (-9 %) e aumento no VVS (5 %). Esses efeitos se mostraram clinicamente seguros, uma vez que as variáveis retornaram aos valores basais após o retorno da $PEEP$ à condição inicial.

Dois principais mecanismos de interação cardiopulmonar explicam as respostas observadas. O primeiro está relacionado ao aumento da pressão intratorácica que, ao reduzir a pressão transmural do coração direito, diminui a pré-carga cardíaca. Considerando o IDFG como um índice de pré-carga ventricular direita⁽⁸⁸⁾, observamos que esse efeito teve baixa magnitude. O segundo mecanismo envolve o aumento da pressão transpulmonar, distensão alveolar e possível compressão capilar, fatores que podem aumentar a RVP e a pós-carga do VD. Esse efeito parece ter sido maior, dado que a redução no VSI foi maior em comparação com a menor diminuição do IDFG.^(24, 26-28) A magnitude desses efeitos é maior quanto maior for a C_{sr} .⁽²⁷⁾ Embora a RVP não tenha sido mensurada, ela deve ser considerada no raciocínio mecanicista para as alterações hemodinâmicas induzidas pela $PEEP_A$, em conjunto com as variáveis de mecânica ventilatória e oxigenação.

Durante a $PEEP_A$, o aumento da P_{plat} em 10,3 cmH₂O (53 %), da $P_{driving}$ em 1,3 cmH₂O (11 %) e a diminuição da C_{sr} em 4 mL/cmH₂O (-10 %), em relação aos seus valores basais, podem estar associados ao aumento da RVP. As alterações observadas na mecânica ventilatória cursaram com a diminuição na distribuição da ventilação (-9 %) e perfusão (-2 %) nas regiões pulmonares não dependentes e o aumento na distribuição da ventilação (9 %) e perfusão (2 %) nas regiões pulmonares dependentes, além de um aumento em 25 % na relação

PaO₂/FiO₂.

As alterações na distribuição da ventilação e na melhora da oxigenação indicam uma possível redução da hiperdistensão alveolar e compressão capilar nas regiões pulmonares não dependentes, bem como, o recrutamento alveolar e melhora da vasoconstrição hipóxica nas regiões pulmonares dependentes.⁽⁸⁹⁾ No entanto, não podemos descartar um possível efeito da PEEP_A na compressão capilar local das regiões pulmonares dependentes.^(90, 91)

O PLR provocou uma diminuição no valor da PCV (-38 %). Os demais parâmetros hemodinâmicos apresentaram o comportamento esperado e de maior magnitude em relação a PEEP_A, com aumento no IDFG (10 %), ISIT (12 %), IC (29 %), VSI (32 %), FEG (4 %), IFC (20 %), PAM (20 %) e diminuição na VVS (7 %). Tais efeitos são gerados pela simples mudança da posição corporal e o mecanismo de “auto transferência” de sangue das extremidades inferiores e da região esplâncnica para o coração.⁽⁹²⁻⁹⁴⁾

Durante o PLR, observamos uma diminuição na PPlat de 1,4 cmH₂O (-7 %) e na *Pdriving* de 1,3 cmH₂O (-12 %), além de um aumento na Csr de 8 mL/cmH₂O (20 %). Essas alterações estão associadas à mudança da posição do tronco de 45° para o decúbito dorsal horizontal, a qual promove uma menor distância entre as regiões pulmonares não dependentes e dependentes, minimiza variação gravitacional torácica ântero-posterior e melhora a complacência global do sistema respiratório.^(95, 96)

A melhora na mecânica ventilatória foi acompanhada por um aumento na ventilação (7 %) e perfusão (7 %) das regiões pulmonares não dependentes e uma diminuição na ventilação (-7 %) e perfusão (-7 %) das regiões pulmonares dependentes. Considerando a RVP nesse raciocínio fisiológico, podemos aventar a hipótese de uma possível melhora do fluxo em vasos sanguíneos pulmonares, localizados nas zonas I e II de *West* (regiões pulmonares não dependentes)⁽⁹⁷⁾, além da compressão capilar pulmonar nas regiões pulmonares dependentes secundária ao deslocamento cranial do diafragma pela mudança da posição corporal.⁽⁹⁵⁾ No entanto, essa hipótese precisa ser investigada.

Após a infusão do fluido, observamos aumento na PVC (29 %), IDFG (9 %), ISIT (10 %), IC (23 %), VSI (28 %), FEG (4 %), IFC (15 %) e PAM (12 %) e uma diminuição na VVS (6 %). Não foram observadas mudanças relevantes nas medidas de mecânica ventilatória e na porcentagem de ventilação e perfusão nas regiões pulmonares não dependentes e dependentes. Também não observamos mudanças clínicas significativas nos valores do IAPE e do IPVP, medidas utilizadas como marcadores de edema pulmonar hidrostático, apesar dos valores basais de IPVP estarem 1 mL/kg acima do limite superior de normalidade já na condição basal.^(47, 98). Esse último resultado demonstra que o volume proveniente das infusões necessárias para a

realização da TDTP e para a SH e, da própria infusão de fluido, não provocaram aumento da pressão hidrostática capilar pulmonar.

A mesma direção das mudanças observadas no IC e no VSI foram observadas na ΔZ_{SHL} e a ΔZ_{sysN} , onde as duas últimas, respectivamente, diminuíram em 11 % e 16 % durante a $PEEP_A$, aumentaram igualmente em 25 % durante PLR e em 19 % e 27 % após a infusão de fluido. A maior similaridade encontrada ocorreu entre o aumento relativo do VSI (28 %) e da ΔZ_{sysN} (27 %) após a infusão de fluido.

Fagerberg et al. (2009), em um modelo experimental animal, observaram diminuição do VS em 52 % e da ΔZ_{sys} em 44 % após o aumento da PEEP em 15 cmH₂O ($r = 0,40$).⁽⁴⁴⁾ Braun et al. (2020) descreveram uma alta variabilidade na resposta da ΔZ_{sys} (-20 % a 26 %) em relação ao VS após a infusão de 500 mL de fluido em pacientes em ventilação mecânica.⁽⁴⁶⁾ Entre as limitações deste último estudo, destaca-se que alguns pacientes não estavam em ventilação mecânica totalmente controlada, o que poderia ter interferido na pré-carga ventricular. Além disso, o uso de altas doses de noradrenalina (0,01 a 1,07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) pode ter alterado a monitorização adequada da pulsatilidade pulmonar devido a mudanças na complacência arterial pulmonar.

Durante nosso protocolo, os pacientes permaneceram com sedação, bloqueio neuromuscular e controle da ventilação mecânica para evitar qualquer interferência da musculatura respiratória na interação cardiopulmonar; além disso, foram utilizadas doses baixas de noradrenalina e com pouca variação durante o tempo do estudo.

Considerando todas as intervenções, a ΔZ_{sysN} apresentou a melhor associação e variabilidade compartilhada com o VSI ($r_{RM} = 0,82$; R^2 ajustado = 0,67) em comparação com a ΔZ_{SHL} quando esta foi associada com o IC ($r_{RM} = 0,73$; R^2 ajustado = 0,53). Mesmo considerando o efeito da variabilidade dentro de cada paciente, a associação entre a ΔZ_{sysN} e o VSI permaneceu robusta (R^2 intra-sujeitos = 0,51).

Após a $PEEP_A$, a associação entre a ΔZ_{sysN} e o VSI ($r_{RM} = 0,75$; R^2 ajustado = 0,54) foi superior à associação entre a ΔZ_{SHL} e o IC ($r_{RM} = 0,71$; R^2 ajustado = 0,48) porém, ambas foram menores do que as encontradas após a infusão de fluido. Isso sugere que as medidas obtidas pela TIE possam ter alguma relação de dependência com os efeitos descritos da PEEP nas regiões pulmonares não dependentes e dependentes e, não somente pela variação da pré-carga ventricular. Apesar da baixa variação na porcentagem de perfusão pulmonar, a maior variação e redistribuição da porcentagem de ventilação, possivelmente devido à diminuição da hiperdistensão e do colapso alveolar, possam ter influenciado positivamente mais o pulso de impedância do que a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar. Portanto, essa dependência

desfavorável parece ser mais evidente para ΔZ_{sysN} , devido à sua discrepância de associação ao VSI após a PEEP_A em relação ao valor obtido após a infusão de fluido.

Inversamente, após o PLR, a associação entre a ΔZ_{SHL} e o IC ($r_{\text{RM}} = 0,75$; R^2 ajustado = 0,55) foi superior à associação entre a ΔZ_{sysN} e o VSI ($r_{\text{RM}} = 0,69$; R^2 ajustado = 0,47), e ambas as associações continuaram inferiores às observadas após a infusão de fluido. Embora a variação da pré-carga ventricular tenha sido praticamente igual à obtida após a infusão de fluido, observamos uma maior variação na porcentagem de perfusão das regiões pulmonares não dependentes e dependentes. A melhor associação observada na ΔZ_{SHL} pode estar relacionada ao aumento do fluxo sanguíneo nas regiões pulmonares não dependentes, enquanto a menor associação observada na ΔZ_{sysN} pode estar relacionada à diminuição na ventilação e perfusão das regiões pulmonares dependentes, decorrentes da hiperdistensão e colapso alveolar. Nesse cenário, a dependência se torna favorável para a ΔZ_{SHL} e desfavorável para a ΔZ_{sysN} , devido à sua maior discrepância de associação ao VSI após o PLR em relação ao valor obtido após a infusão de fluido.

Após a infusão de fluido, onde não houve variação dos parâmetros ventilatórios e mudanças na posição corporal, não foram observadas alterações significantes na ventilação e perfusão das regiões pulmonares não dependentes (1 %) e dependentes (-1 %). A associação entre ΔZ_{sysN} e o VSI ($r_{\text{RM}} = 0,87$; R^2 ajustado = 0,74) foi superior à associação entre ΔZ_{SHL} e o índice IC ($r_{\text{RM}} = 0,68$; R^2 ajustado = 0,46).

Apesar das nuances apresentadas pela análise segmentada das intervenções, nosso estudo foi capaz de demonstrar, pela primeira vez, uma correlação fisiológica entre a medida do inverso da integral da curva de impedância-tempo da ΔZ_{SHL} e a medida estabelecida pela curva de diluição térmica do método de TDTP. Em relação a ΔZ_{sysN} , nossos resultados corroboram achados prévios, onde da Silva Ramos et al. (2018) observaram uma correlação de $R^2 = 0,85$ em modelo experimental animal, e Braun et al. (2020), encontraram uma correlação de $R^2 = 0,72$ em pacientes com suporte ventilatório mecânico invasivo.^(32, 46) Ambos os estudos mediram ΔZ_{sys} apenas antes e após a infusão de fluido.

Transpondo nossos achados para o cenário clínico, durante as modulações da pré-carga ventricular induzidas ao longo do estudo, observamos que as variações na ΔZ_{SHL} mostraram menor capacidade de acompanhar as mudanças no IC, com uma taxa de concordância liberal de 82 %. Em contraste, as variações na ΔZ_{sysN} demonstraram uma capacidade superior em acompanhar as mudanças no VSI, apresentando uma taxa de concordância liberal de 92 %. O desempenho obtido pela ΔZ_{sysN} foi similar aos já encontrados por da Silva Ramos et al. (91 %) e por Braun et al. (94 %).^(32, 46)

Uma decisão terapêutica baseada na taxa de concordância restritiva é geralmente mais assertiva, enquanto a interpretação da taxa de concordância liberal pode ser preferível em cenários críticos. A abordagem liberal, embora mais incerta, oferece maior flexibilidade ao considerar tanto a possibilidade de instituir terapias desnecessárias quanto a implementação de tratamentos benéficos em menor tempo. Na prática clínica, a escolha entre essas abordagens é subjetiva e deve ser feita de maneira individualizada para cada situação clínica.⁽⁸⁴⁾

Em nosso estudo tivemos uma alta porcentagem (82 %) de pacientes responsivos ao fluido. Em diferentes cenários clínicos, a proporção de pacientes que respondem a fluidos é cerca de 53 %, conforme mostrado em uma recente metanálise com 6488 pacientes.⁽¹⁷⁾ No cenário do pós-operatório de cirurgia cardíaca, onde ocorrem grandes mudanças hemodinâmicas em pequenos intervalos de tempo, a evidência disponível ainda é incerta, com valores entre 56 % a 73 % e grande variabilidade de resposta medida pela AUC.⁽⁶⁰⁾ Esses dados são provenientes de poucos estudos, cada um com diferentes parâmetros ventilatórios basais, tipos de monitorização hemodinâmica e critérios para a definição de responsividade ao fluido.^(58-60, 99)

Após a $PEEP_A$, a ΔVS e a ΔVVS apresentaram, respectivamente, baixo (AUC de 0,56) e moderado (AUC de 0,70) desempenho de classificação para responsividade ao fluido. ΔVVS medida antes da $PEEP_A$ obteve um excelente desempenho (AUC de 0,93) e boa acurácia, sendo altamente específica (1,00) para o valor de corte de 15 %. Os resultados que obtivemos para a VVS foram similares aos encontrados por Geerts et al.⁽²⁶⁾ em cirurgia cardíaca, onde utilizaram um aumento de 10 cmH₂O na PEEP (AUC de 0,90, sensibilidade de 0,7 e especificidade de 1,00), exceto pelo melhor valor de corte, que foi de 7,3 %. Neste estudo, os pacientes foram ventilados com VC de 8 a 10 mL/Kg e o critério de responsividade ao fluido foi definido pelo aumento maior que 7 % no DC induzido pelo PLR, sendo a manobra realizada de forma diferente da validada por Xavier Monnet e Jean-Louis Teboul.⁽²²⁾ Apesar do estudo de Abdullah et al., em pacientes com condições clínicas e cirúrgicas heterogêneas, ter utilizado um menor aumento na PEEP (5 cmH₂O) e ter obtido uma menor AUC (0,75) e sensibilidade (0,46), foi encontrada uma alta especificidade (0,92) para um valor de corte de 10 %.

Neste cenário, ambas as variáveis obtidas pela TIE apresentaram baixo desempenho de classificação: Z_{SHL} (AUC de 0,50) e ΔZ_{sysN} (AUC de 0,56).

Em relação à manobra de PLR, a ΔVS (AUC de 0,65) e a ΔVVS (AUC de 0,57) apresentaram baixo desempenho de classificação. A VVS antes da manobra de PLR apresentou bom desempenho (AUC de 0,85) e, apesar da baixa acurácia (0,68) e sensibilidade de (0,61), manteve-se altamente específica (1,00) para o valor de corte superior a 16 %. Os resultados

observados em nosso estudo diferem dos relatados por Ma et al., onde a AUC para Δ VVS foi de 0,93, para a Δ VVS induzida pela manobra de PLR foi de 0,90 e para a VVS antes do PLR foi de 0,72, com sensibilidade de 0,82, especificidade de 0,55 e melhor valor de corte superior a 8 %.⁽⁵⁸⁾ Nesse estudo, além de ter sido utilizado um sistema de monitoramento hemodinâmico por contorno de pulso (não calibrado por TDTP), o valor de corte relatado para a VVS pode ter sido subestimado, pois os pacientes foram ventilados com volume corrente entre 6 a 8 mL/kg.

Ainda após a manobra de PLR, a Δ Z_{SHL} apresentou um desempenho de classificação moderado (AUC de 0,73) e pouco acurado (0,61) e, apesar da alta especificidade (1,00), não foi estatisticamente significativa. Já a Δ Z_{sysN} obteve bom desempenho de classificação (AUC de 0,81), alta acurácia (0,89) e altamente sensível (0,96) para o valor de corte de superior a 12 %.

Após a infusão do fluido, a Δ VVS apresentou um excelente desempenho de classificação (AUC de 0,92), com boa curácia (0,82) e moderada sensibilidade (0,78), sendo altamente específica (1,00) para o valor de corte inferior a -5 %. A VVS medida antes da infusão do fluido manteve um excelente desempenho (AUC de 0,95), boa acurácia (0,82), moderada sensibilidade (0,78) e alta especificidade (1,00) para um valor de corte superior a 13 %. Nossos resultados para a VVS são semelhantes aos encontrados por Ganter et al.⁽⁶⁰⁾ no pós-operatório de cirurgia cardíaca, onde foi relatada uma AUC de 0,91, sensibilidade de 0,79 e especificidade de 1,00 para um valor de corte superior a 15 %. No entanto, o valor de corte relatado pelos autores pode ter sido superestimado, uma vez que os pacientes foram ventilados com um volume corrente de 8 a 10 mL/kg.

A Δ Z_{SHL} manteve um baixo desempenho de classificação (AUC de 0,55). Interessantemente, neste último cenário, a Δ Z_{sysN} demonstrou um excelente desempenho de classificação (AUC de 0,94), com alta acurácia (0,89), sensibilidade (0,92) e especificidade (1,00) para um valor de corte superior a 14 %. O único estudo a testar a habilidade da pulsatilidade pulmonar, realizado por da Silva Ramos et al. em modelo experimental animal⁽³²⁾, mostrou uma AUC de 0,85, sensibilidade de 0,54 e especificidade de 0,91 para um valor de corte de 23 %.

O período do pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca é caracterizado por rápidas mudanças na dinâmica cardiovascular. Poucos estudos têm investigado variáveis hemodinâmicas funcionais para orientar a terapia com fluidos especificamente para essa população. Considerando que todos os pressupostos para a adequada aferição da VVS foram garantidos em nosso estudo, sua medida antes das manobras dinâmicas de resposta ao fluido e da infusão de volume apresentou os melhores resultados de classificação, sendo altamente específica para a população estudada. Os valores de corte que encontramos referentes à previsão

de resposta também foram os mesmos já relatados na literatura.

A $\Delta Z_{\text{sys}}N$ demonstrou ser uma medida excelente e precisa para avaliar a resposta à infusão de fluido, mostrando-se altamente específica e sensível. Embora tenha mantido um desempenho moderado, mas altamente específico para prever a resposta à infusão de fluido após a manobra de PLR, a $\Delta Z_{\text{sys}}N$ perdeu em sensibilidade. Nossos achados sugerem que a mudança na $\Delta Z_{\text{sys}}N$, uma medida totalmente não invasiva, pode ser utilizada como substituta a VVS para prever e classificar a resposta ao fluido em pacientes no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca, evitando infusões de fluido desnecessárias.

O controle dos valores do sódio plasmático é crucial na prática assistencial em pacientes críticos. Até o momento, não há estudos clínicos com TIE e infusão de salina hipertônica que avaliaram mudanças nos valores de sódio, hiperclôremia ou outras alterações orgânicas. Nossos dados mostraram um aumento médio, independente da concentração utilizada, de 3 mEq/L no valor do sódio plasmático após as infusões da salina hipertônica, sendo que a média final de 140 mEq/L permaneceu dentro do intervalo de normalidade. O aumento para as concentrações da salina hipertônica de 7,5% e 10% foram, respectivamente, 2 mEq/L e 4 mEq/L. Os valores mencionados refletem a mudança na concentração de sódio após seis infusões de salina hipertônica em cada paciente, o que não seria necessário na prática assistencial, uma vez que uma única infusão de salina hipertônica com boa qualidade do sinal da TIE seria suficiente. Considerando que os valores médios não ultrapassaram o limite superior do intervalo de normalidade, a infusão de salina hipertônica demonstrou-se um procedimento seguro. No entanto, é importante considerar os valores basais de sódio plasmático de forma individualizada para diferentes condições clínicas.

O valor médio de aumento do cloro plasmático observado foi de 5 mEq/L, sendo que o valor do nível basal (108 mEq/L) já estava levemente acima do limite superior do intervalo de normalidade. Apesar de não termos observado uma mudança significativa no valor médio final do pH venoso, que permaneceu dentro do limite de normalidade, não podemos descartar que o aumento do cloro possa ter sido decorrente da administração de salina hipertônica⁽³⁹⁾ ou de uma resposta fisiológica à diminuição dos valores de bicarbonato para manter a neutralidade elétrica entre os íons,⁽¹⁰⁰⁾ efeito frequentemente observado no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

A única alteração clinicamente relevante nos dados laboratoriais foi o aumento de 25% na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Esse efeito é atribuído ao recrutamento alveolar potencial induzido pelo aumento da PEEP durante o período pós-operatório imediato da cirurgia cardíaca, conforme demonstrado anteriormente por Costa Leme et al.⁽⁸⁹⁾ Embora o lactato arterial e a SvO_2 sejam marcadores sensíveis de hipoperfusão tecidual, essas variáveis podem ser menos confiáveis em

cirurgia cardíaca devido à sua potencial associação com os efeitos da circulação extracorpórea (CEC), pinçamento da aorta, proteção miocárdica e lesão por isquemia-reperfusão.⁽¹⁰¹⁾ Valores de lactato arterial em torno de 3 mmol/L no final da cirurgia têm sido relatados, no entanto, somente a persistência dessa concentração após 6 horas tem sido independentemente associada a complicações graves após cirurgia cardíaca, incluindo o óbito.^(101, 102)

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Estudamos apenas pacientes no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio sem disfunção ventricular significativa ou comorbidades pulmonares e renais prévias. Isso limita a validade externa de nossos resultados para outros tipos de cirurgia cardíaca, como em pacientes valvopatas com ou sem hipertensão pulmonar, pacientes com disfunção ventricular importante ou com doenças pulmonares e disfunções renais.

A RVP não foi uma variável medida, no entanto, avaliar seu comportamento durante a mudança da PmVA ou após a manobra de PLR seria interessante para entender sua associação com as alterações no pulso de pressão e no fluxo sanguíneo pulmonar, bem como sua possível associação com as medidas de ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} .

Também não avaliamos as alterações regionais de ΔZ_{SHL} e ΔZ_{sysN} , o que seria importante para compreender a relação entre a $PEEP_A$ e a mudança de posição corporal com a ΔZ_{sysN} nas regiões pulmonares dependentes e não dependentes.

Estudos clínicos são necessários para avaliar o efeito isolado da infusão da salina hipertônica na concentração de sódio plasmático ou como possível causa de acidose metabólica hiperclorêmica durante a avaliação da perfusão pulmonar por meio da TIE.

Por fim, apesar de termos obtido resultados interessantes em relação à responsividade ao fluido, novos estudos com cálculo amostral específico para esta pergunta de pesquisa devem ser futuramente conduzidos para confirmar nossos achados, especialmente em relação às variáveis obtidas pela TIE.

7. CONCLUSÕES

A partir dos objetivos enunciados, da metodologia aplicada e com base nos resultados encontrados, as seguintes conclusões são pertinentes aos pacientes submetidos à ventilação mecânica controlada no período pós-operatório imediato de cirurgia de revascularização do miocárdio:

- Durante a modulação da pré-carga cardíaca, as alterações entre o IC e a ΔZ_{SHL} apresentaram forte associação e baixa taxa de concordância, enquanto as alterações entre o VSI e a ΔZ_{sysN} obtiveram maior força de associação e taxa de concordância aceitável.
- A VVS medida antes da $PEEP_A$ e do PLR apresentou alta habilidade e especificidade de predição e, após a reposição de fluido, de classificação. A ΔVVS apresentou alta habilidade e especificidade somente para a classificação dos pacientes responsivos ao fluido.
- A ΔZ_{SHL} não apresentou habilidade em predizer ou classificar a responsividade ao fluido. A ΔZ_{sysN} induzida pelo PLR apresentou moderada habilidade de predição com alta sensibilidade e, quando induzida pela reposição de fluido, apresentou alta habilidade, sensibilidade e especificidade em classificar os pacientes responsivos ao fluido.
- A ΔZ_{sysN} , uma medida completamente não invasiva, poderia ser usada como substituta para o VSI na predição e na classificação da responsividade ao fluido.
- Não houve diferença no sódio plasmático em relação às diferentes concentrações de salina hipertônica utilizadas. Observamos aumento na concentração de sódio plasmático ao final do estudo, no entanto, o valor final foi inferior ao limite superior de normalidade.

REFERÊNCIAS

1. Kouz K, Michard F, Bergholz A, Vokuhl C, Briesenick L, Hoppe P, et al. Agreement between continuous and intermittent pulmonary artery thermodilution for cardiac output measurement in perioperative and intensive care medicine: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021;25(1):125.
2. Richard C, Monnet X, Teboul JL. Pulmonary artery catheter monitoring in 2011. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(3):296-302.
3. Kadosh BS, Berg DD, Bohula EA, Park JG, Baird-Zars VM, Alviar C, et al. Pulmonary Artery Catheter Use and Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit. *JACC Heart Fail*. 2023;11(8 Pt 1):903-14.
4. Monnet X, Teboul JL. Minimally invasive monitoring. *Crit Care Clin*. 2015;31(1):25-42.
5. Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Less or more hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(4):309-15.
6. Teboul JL, Saugel B, Cecconi M, De Backer D, Hofer CK, Monnet X, et al. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1350-9.
7. Augusto JF, Teboul JL, Radermacher P, Asfar P. Interpretation of blood pressure signal: physiological bases, clinical relevance, and objectives during shock states. *Intensive Care Med*. 2011;37(3):411-9.
8. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care*. 2011;15(4):229.
9. Monnet X, Teboul JL. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care*. 2013;17(2):217.
10. Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness in ventilated patients. *Ann Transl Med*. 2018;6(18):352.
11. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):111.
12. Guerin L, Monnet X, Teboul JL. Monitoring volume and fluid responsiveness: from static to dynamic indicators. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(2):177-85.
13. Myatra SN, Monnet X, Teboul JL. Use of 'tidal volume challenge' to improve the reliability of pulse pressure variation. *Crit Care*. 2017;21(1):60.
14. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000-8.
15. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul JL. The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Crit Care Med*. 2017;45(3):415-21.
16. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2642-7.
17. Alvarado Sanchez JI, Caicedo Ruiz JD, Diaztagle Fernandez JJ, Cruz Martinez LE, Carreno Hernandez FL, Santacruz Herrera CA, et al. Variables influencing the

- prediction of fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023;27(1):361.
18. Monnet X, Lai C, Teboul JL. How I personalize fluid therapy in septic shock? *Crit Care*. 2023;27(1):123.
 19. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care*. 2000;4(5):282-9.
 20. Monnet X, Bleibtreu A, Ferre A, Dres M, Gharbi R, Richard C, et al. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med*. 2012;40(1):152-7.
 21. Monnet X, Cipriani F, Camous L, Sentenac P, Dres M, Krastinova E, et al. The passive leg raising test to guide fluid removal in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):46.
 22. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising. *Intensive Care Med*. 2008;34(4):659-63.
 23. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*. 2015;19:18.
 24. Ali A, Aygun E, Abdullah T, Bolsoy-Deveci S, Orhan-Sungur M, Canbaz M, et al. A challenge with 5 cmH₂O of positive end-expiratory pressure predicts fluid responsiveness in neurosurgery patients with protective ventilation: an observational study. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(11):1184-92.
 25. Tusman G, Groisman I, Maidana GA, Scandurra A, Arca JM, Bohm SH, et al. The Sensitivity and Specificity of Pulmonary Carbon Dioxide Elimination for Noninvasive Assessment of Fluid Responsiveness. *Anesth Analg*. 2016;122(5):1404-11.
 26. Geerts BF, Aarts LP, Groeneveld AB, Jansen JR. Predicting cardiac output responses to passive leg raising by a PEEP-induced increase in central venous pressure, in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth*. 2011;107(2):150-6.
 27. Abdullah T, Ali A, Saka E, Canbaz M, Gokduman C, Polat O, et al. Ability of short-time low peep challenge to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients in the intensive care. *J Clin Monit Comput*. 2022;36(4):1165-72.
 28. Lai C, Shi R, Beurton A, Moretto F, Ayed S, Fage N, et al. The increase in cardiac output induced by a decrease in positive end-expiratory pressure reliably detects volume responsiveness: the PEEP-test study. *Crit Care*. 2023;27(1):136.
 29. Costa EL, Lima RG, Amato MB. Electrical impedance tomography. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(1):18-24.
 30. Bachmann MC, Morais C, Bugeo G, Bruhn A, Morales A, Borges JB, et al. Electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2018;22(1):263.
 31. Putensen C, Hentze B, Muenster S, Muders T. Electrical Impedance Tomography for Cardio-Pulmonary Monitoring. *J Clin Med*. 2019;8(8).
 32. da Silva Ramos FJ, Hovnanian A, Souza R, Azevedo LCP, Amato MBP, Costa ELV. Estimation of Stroke Volume and Stroke Volume Changes by Electrical Impedance Tomography. *Anesth Analg*. 2018;126(1):102-10.

33. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramez MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):791-800.
34. Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G, Menzenbach J, Zinserling J, Ernst M, et al. Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1379-87.
35. Bluth T, Kiss T, Kircher M, Braune A, Bozsak C, Huhle R, et al. Measurement of relative lung perfusion with electrical impedance and positron emission tomography: an experimental comparative study in pigs. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):246-54.
36. Borges JB, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Melo A, Maripuu E, et al. Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *J Appl Physiol (1985)*. 2012;112(1):225-36.
37. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Quintel M, et al. Regional lung perfusion as determined by electrical impedance tomography in comparison with electron beam CT imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2002;21(6):646-52.
38. Xu M, He H, Long Y. Lung Perfusion Assessment by Bedside Electrical Impedance Tomography in Critically Ill Patients. *Front Physiol*. 2021;12:748724.
39. Gaulton TG, Martin K, Xin Y, Victor M, Ribeiro De Santis Santiago R, Britto Passos Amato M, et al. Regional lung perfusion using different indicators in electrical impedance tomography. *J Appl Physiol (1985)*. 2023;135(3):500-7.
40. Hentze B, Muders T, Luepschen H, Maripuu E, Hedenstierna G, Putensen C, et al. Regional lung ventilation and perfusion by electrical impedance tomography compared to single-photon emission computed tomography. *Physiol Meas*. 2018;39(6):065004.
41. Sola J, Adler A, Santos A, Tusman G, Sipmann FS, Bohm SH. Non-invasive monitoring of central blood pressure by electrical impedance tomography: first experimental evidence. *Med Biol Eng Comput*. 2011;49(4):409-15.
42. Vonk Noordegraaf A, Kunst PW, Janse A, Marcus JT, Postmus PE, Faes TJ, et al. Pulmonary perfusion measured by means of electrical impedance tomography. *Physiol Meas*. 1998;19(2):263-73.
43. Deibele JM, Luepschen H, Leonhardt S. Dynamic separation of pulmonary and cardiac changes in electrical impedance tomography. *Physiol Meas*. 2008;29(6):S1-14.
44. Fagerberg A, Stenqvist O, Aneman A. Monitoring pulmonary perfusion by electrical impedance tomography: an evaluation in a pig model. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(2):152-8.
45. Vonk-Noordegraaf A, 2nd, Janse A, Marcus JT, Bronzwaer JG, Postmus PE, Faes TJ, et al. Determination of stroke volume by means of electrical impedance tomography. *Physiol Meas*. 2000;21(2):285-93.
46. Braun F, Proenca M, Wendler A, Sola J, Lemay M, Thiran JP, et al. Noninvasive measurement of stroke volume changes in critically ill patients by means of electrical impedance tomography. *J Clin Monit Comput*. 2020;34(5):903-11.
47. Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care*. 2017;21(1):147.

48. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1999;25(8):843-6.
49. Cho YJ, Koo CH, Kim TK, Hong DM, Jeon Y. Comparison of cardiac output measures by transpulmonary thermodilution, pulse contour analysis, and pulmonary artery thermodilution during off-pump coronary artery bypass surgery: a subgroup analysis of the cardiovascular anaesthesia registry at a single tertiary centre. *J Clin Monit Comput.* 2016;30(6):771-82.
50. Zollner C, Haller M, Weis M, Morstedt K, Lamm P, Kilger E, et al. Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: a prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(2):125-9.
51. Orme RM, Pigott DW, Mihm FG. Measurement of cardiac output by transpulmonary arterial thermodilution using a long radial artery catheter. A comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution. *Anaesthesia.* 2004;59(6):590-4.
52. Teboul JL, Monnet X. Detecting volume responsiveness and unresponsiveness in intensive care unit patients: two different problems, only one solution. *Crit Care.* 2009;13(4):175.
53. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):1.
54. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1402-7.
55. Krige A, Bland M, Fanshawe T. Fluid responsiveness prediction using Vigileo FloTrac measured cardiac output changes during passive leg raise test. *J Intensive Care.* 2016;4:63.
56. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1935-47.
57. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeftang MM, Schultz MJ, et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med.* 2016;44(5):981-91.
58. Ma GG, Tu GW, Zheng JL, Zhu DM, Hao GW, Hou JY, et al. Changes in Stroke Volume Variation Induced by Passive Leg Raising to Predict Fluid Responsiveness in Cardiac Surgical Patients With Protective Ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(6):1526-33.
59. Hofer CK, Geisen M, Hartnack S, Dzemali O, Ganter MT, Zollinger A. Reliability of Passive Leg Raising, Stroke Volume Variation and Pulse Pressure Variation to Predict Fluid Responsiveness During Weaning From Mechanical Ventilation After Cardiac Surgery: A Prospective, Observational Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018;46(2):108-15.
60. Ganter MT, Geisen M, Hartnack S, Dzemali O, Hofer CK. Prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients: the performance of seven different functional hemodynamic parameters. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):55.


61. Huan S, Dai J, Song S, Zhu G, Ji Y, Yin G. Stroke volume variation for predicting responsiveness to fluid therapy in patients undergoing cardiac and thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(5):e051112.
62. Messina A, Caporale M, Calabro L, Lionetti G, Bono D, Matronola GM, et al. Reliability of pulse pressure and stroke volume variation in assessing fluid responsiveness in the operating room: a metanalysis and a metaregression. *Crit Care*. 2023;27(1):431.
63. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. 2005;31(4):517-23.
64. Brown BH, Barber DC. Possibilities and problems of real-time imaging of tissue resistivity. *Clin Phys Physiol Meas*. 1988;9 Suppl A:121-5.
65. Grant CA, Pham T, Hough J, Riedel T, Stocker C, Schibler A. Measurement of ventilation and cardiac related impedance changes with electrical impedance tomography. *Crit Care*. 2011;15(1):R37.
66. Nguyen DT, Bhaskaran A, Chik W, Barry MA, Pouliopoulos J, Kosobrodov R, et al. Perfusion redistribution after a pulmonary-embolism-like event with contrast enhanced EIT. *Physiol Meas*. 2015;36(6):1297-309.
67. He H, Chi Y, Long Y, Yuan S, Frerichs I, Moller K, et al. Influence of overdistension/recruitment induced by high positive end-expiratory pressure on ventilation-perfusion matching assessed by electrical impedance tomography with saline bolus. *Crit Care*. 2020;24(1):586.
68. Mauri T, Spinelli E, Scotti E, Colussi G, Basile MC, Crotti S, et al. Potential for Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Mismatch in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome From Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(8):1129-34.
69. Spinelli E, Kircher M, Stender B, Ottaviani I, Basile MC, Marongiu I, et al. Unmatched ventilation and perfusion measured by electrical impedance tomography predicts the outcome of ARDS. *Crit Care*. 2021;25(1):192.
70. Braun F, Proenca M, Lemay M, Bertschi M, Adler A, Thiran JP, et al. Limitations and challenges of EIT-based monitoring of stroke volume and pulmonary artery pressure. *Physiol Meas*. 2018;39(1):014003.
71. Muders T, Hentze B, Leonhardt S, Putensen C. Evaluation of Different Contrast Agents for Regional Lung Perfusion Measurement Using Electrical Impedance Tomography: An Experimental Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(8).
72. Commereuc M, Nevoret C, Radermacher P, Katsahian S, Asfar P, Schortgen F, et al. Hyperchloremia is not associated with AKI or death in septic shock patients: results of a post hoc analysis of the "HYPER2S" trial. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):95.
73. Kunst PW, Vonk Noordegraaf A, Hoekstra OS, Postmus PE, de Vries PM. Ventilation and perfusion imaging by electrical impedance tomography: a comparison with radionuclide scanning. *Physiol Meas*. 1998;19(4):481-90.
74. Smit HJ, Vonk Noordegraaf A, Roeleveld RJ, Bronzwaer JG, Postmus PE, de Vries PM, et al. Epoprostenol-induced pulmonary vasodilatation in patients with pulmonary hypertension measured by electrical impedance tomography. *Physiol Meas*. 2002;23(1):237-43.

75. Smit HJ, Vonk Noordegraaf A, Marcus JT, Boonstra A, de Vries PM, Postmus PE. Determinants of pulmonary perfusion measured by electrical impedance tomography. *Eur J Appl Physiol.* 2004;92(1-2):45-9.
76. Proenca M, Braun F, Lemay M, Sola J, Adler A, Riedel T, et al. Non-invasive pulmonary artery pressure estimation by electrical impedance tomography in a controlled hypoxemia study in healthy subjects. *Sci Rep.* 2020;10(1):21462.
77. Hovnanian ALD, Costa ELV, Hoette S, Fernandes C, Jardim CVP, Dias BA, et al. Electrical impedance tomography in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248214.
78. Pikkemaat R, Lundin S, Stenqvist O, Hilgers RD, Leonhardt S. Recent advances in and limitations of cardiac output monitoring by means of electrical impedance tomography. *Anesth Analg.* 2014;119(1):76-83.
79. Maisch S, Bohm SH, Sola J, Goepfert MS, Kubitz JC, Richter HP, et al. Heart-lung interactions measured by electrical impedance tomography. *Crit Care Med.* 2011;39(9):2173-6.
80. Braun F, Proenca M, Adler A, Riedel T, Thiran JP, Sola J. Accuracy and reliability of noninvasive stroke volume monitoring via ECG-gated 3D electrical impedance tomography in healthy volunteers. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191870.
81. Haukoos JS, Lewis RJ. Advanced statistics: bootstrapping confidence intervals for statistics with "difficult" distributions. *Acad Emerg Med.* 2005;12(4):360-5.
82. Bakdash JZ, Marusich LR. Repeated Measures Correlation. *Front Psychol.* 2017;8:456.
83. Nakagawa S, Schielzeth H, O'Hara RB. A general and simple method for obtaining R² from generalized linear mixed-effects models. *Methods in Ecology and Evolution.* 2012;4(2):133-42.
84. Montenij LJ, Buhre WF, Jansen JR, Kruitwagen CL, de Waal EE. Methodology of method comparison studies evaluating the validity of cardiac output monitors: a stepwise approach and checklist. *Br J Anaesth.* 2016;116(6):750-8.
85. Critchley LA, Lee A, Ho AM. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesth Analg.* 2010;111(5):1180-92.
86. Reuter DA, Huang C, Edrich T, Shernan SK, Eltzschig HK. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg.* 2010;110(3):799-811.
87. Geisen M, Ganter MT, Hartnack S, Dzemali O, Hofer CK, Zollinger A. Accuracy, Precision, and Trending of 4 Pulse Wave Analysis Techniques in the Postoperative Period. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(2):715-22.
88. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest.* 2003;124(5):1900-8.
89. Costa Leme A, Hajjar LA, Volpe MS, Fukushima JT, De Santis Santiago RR, Osawa EA, et al. Effect of Intensive vs Moderate Alveolar Recruitment Strategies Added to Lung-Protective Ventilation on Postoperative Pulmonary Complications: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(14):1422-32.

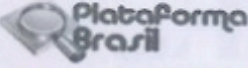
90. Joseph A, Petit M, Vieillard-Baron A. Hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure. *Curr Opin Crit Care*. 2024;30(1):10-9.
91. Sousa MLA, Katira BH, Bouch S, Hsing V, Engelberts D, Amato MBP, et al. Limiting Overdistention or Collapse When Mechanically Ventilating Injured Lungs: A Randomized Study in a Porcine Model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2024;209(12):1441-52.
92. Monnet X, Malbrain M, Pinsky MR. The prediction of fluid responsiveness. *Intensive Care Med*. 2022.
93. De Backer D, Aissaoui N, Cecconi M, Chew MS, Denault A, Hajjar L, et al. How can assessing hemodynamics help to assess volume status? *Intensive Care Med*. 2022;48(10):1482-94.
94. Monnet X, Shi R, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness. What's new? *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):46.
95. Ribeiro De Santis Santiago R, Xin Y, Gaulton TG, Alcala G, Leon Bueno de Camargo ED, Cereda M, et al. Lung Imaging Acquisition with Electrical Impedance Tomography: Tackling Common Pitfalls. *Anesthesiology*. 2023;139(3):329-41.
96. Benites MH, Zapata-Canivilo M, Poblete F, Labbe F, Battiato R, Ferre A, et al. Physiological and clinical effects of trunk inclination adjustment in patients with respiratory failure: a scoping review and narrative synthesis. *Crit Care*. 2024;28(1):228.
97. Fougères E, Teboul JL, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med*. 2010;38(3):802-7.
98. Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care*. 2011;15(4):R204.
99. Fischer MO, Coucoravas J, Truong J, Zhu L, Gerard JL, Hanouz JL, et al. Assessment of changes in cardiac index and fluid responsiveness: a comparison of Nexfin and transpulmonary thermodilution. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(6):704-12.
100. Feldman M, Dickson B. Adjusted Plasma Chloride and Bicarbonate Concentrations: An Approach to Identifying Acid-Base Disorders. *J Appl Lab Med*. 2018;2(6):833-40.
101. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2000;90(5):1052-9.
102. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):455-60.

Anexo A - Parecer CAPPesq número 2.778.912 de 20 de julho de 2018.

SR 4650/18/001



**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DA ESTIMATIVA DA VARIAÇÃO DO VOLUME SISTÓLICO POR MEIO DA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA E DO VOLUME VIEW, DURANTE MANOBRAS PREDITORAS DE FLUIDO RESPONSIVIDADE E DURANTE A REPOSIÇÃO VOLÊMICA EM PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE REVASCULARIZAÇÃO

Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 90728718.7.0000.0068

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

Patrocinador Principal: Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.778.912

Apresentação do Projeto:

Atualmente, a monitoração hemodinâmica depende muito da avaliação da fluidez responsividade. Normalmente, a reposição de fluidos é guiada pelos métodos de contorno de pulso e termodiluição, obtidos pelo monitor de débito cardíaco minimamente invasivo (EV1000®), que utilizam o sinal da pressão arterial invasiva. A tomografia de impedância elétrica (TIE) é uma tecnologia nova capaz de medir de forma não invasiva a variação de impedância elétrica referente ao débito sistólico que perfunde os pulmões, podendo ser uma alternativa para se avaliar fluidez responsividade.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a correlação dos valores de variação do volume sistólico (VVS) obtidas pelas manobras de fluidez responsividade e pela reposição volêmica entre a TIE (variação do Zsys) e as medidas pelo sistema VolumeView® no pós-operatório imediato de revascularização miocárdica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

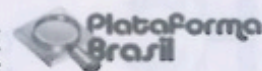
Os procedimentos de mensuração de variáveis hemodinâmicas são realizados de forma rotineira. A adição da TIE não traz riscos adicionais.

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

Página 01 de 03



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.778.912

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pergunta relevante. Tecnologia inovadora e com grande potencial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado para início.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1059044.pdf	31/05/2018 12:25:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	31/05/2018 12:25:09	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_RAFA_14_12_17.pdf	31/05/2018 12:24:50	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Contrato_INOVA_Saude_.pdf	18/05/2018 19:58:37	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Cartacompromisso_Rafael.pdf	18/05/2018 19:57:19	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	SGP_ASSINADO.pdf	18/05/2018 19:56:56	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	18/05/2018 19:56:44	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

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



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.778.912

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

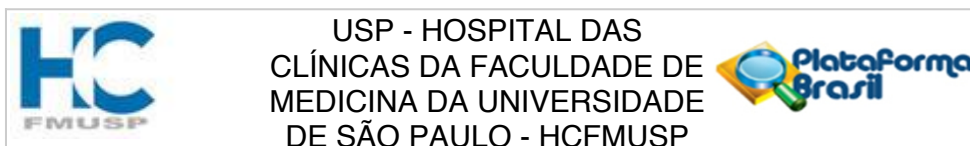
SAO PAULO, 20 de Julho de 2018

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

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

Anexo B - Parecer CAPPesq número 3.690.968 de 07 de novembro de 2019.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DA ESTIMATIVA DA VARIAÇÃO DO VOLUME SISTÓLICO POR MEIO DA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA E DO VOLUME VIEW, DURANTE MANOBRAS PREDITORAS DE FLUIDO RESPONSIVIDADE E DURANTE A REPOSIÇÃO VOLÊMICA EM PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE REVASCULARIZAÇÃO

Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 90728718.7.0000.0068

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

Patrocinador Principal: Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP

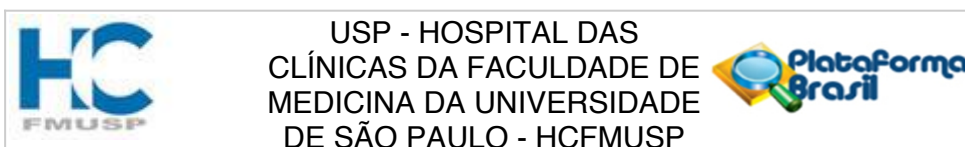
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.690.968

Apresentação do Projeto:

Atualmente, a monitoração hemodinâmica depende muito da avaliação da fluidoresponsividade. Normalmente, a reposição de fluidos é guiada pelos métodos de contorno de pulso e termodiluição, obtidos pelo monitor de débito cardíaco minimamente invasivo (EV1000®), que utilizam o sinal da pressão arterial invasiva. A tomografia de impedância elétrica (TIE) é uma tecnologia nova capaz de medir de forma não invasiva a variação de impedância elétrica referente ao débito sistólico que perfunde os pulmões, podendo ser uma alternativa para se avaliar fluido responsividade. OBJETIVO: avaliar a correlação dos valores de variação do volume sistólico (VVS) obtidas pelas manobras de fluido responsividade e pela reposição volêmica entre a TIE (variação do Zsys) e as medidas pelo sistema VolumeView® no pós-operatório imediato de revascularização miocárdica. MÉTODO: os pacientes estarão em ventilação mecânica, sedados e com bloqueio neuromuscular; monitorados com o EV1000® e com a TIE. As medidas do volume sistólico serão obtidas pelos dois métodos através de infusão salina gelada e de salina hipertônica, respectivamente. Para avaliar a variação da VVS, as medidas serão obtidas nos momentos: a) basal, b) após as manobras de fluido responsividade elevação das pernas (PLR - Passive Leg Raising) e elevação da PEEP em 5 cmH₂O acima da pressão média da via

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



Continuação do Parecer: 3.690.968

aérea; d) pré reposição volêmica; e) pósreposição volêmica de 500ml de Ringer-Lactato. Serão comparados os dados de porcentagem da VVS pelos métodos termodiluição e da porcentagem de variação de amplitude da impedância sistólica (Zsys), no mesmo paciente (within).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a correlação dos valores de variação do volume sistólico obtidos pela TIE (variação do Zsys) e, pelos métodos de contorno de pulso e termodiluição por meio do sistema VolumeView®, antes e após a reposição volêmica pós-operatório imediato de revascularização miocárdica. Objetivo Secundário: Avaliar a correlação dos valores de variação do volume sistólico obtidos pelas manobras de fluido responsividade entre a TIE (variação do Zsys) e pelos métodos de contorno de pulso e termodiluição, por meio do VolumeView®, antes e após as manobras de LR e de elevação da PEEP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

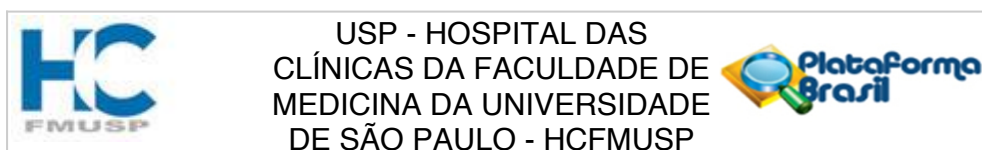
Riscos: A ventilação mecânica, sedação, bloqueio neuromuscular e monitorização hemodinâmica invasiva descritos são os métodos usualmente utilizada na UTI cirúrgica no período pós-operatório e não oferecem riscos adicionais, bem como medidas de débito cardíaco. A TIE, por se tratar de uma forma não invasiva e que não utiliza radiação para a obtenção de imagens e dados, não implica em riscos para o paciente durante o tempo do protocolo. Em nossa experiência com 10 indivíduos, a infusão de uma média de 5 salinas hipertônicas com 10mL de volume e concentração de 7,5% promove uma variação média de $134,8 \pm 5,0$ mEq/L para $137,7 \pm 5,9$ mEq/L, após duas horas, esses valores caem para $135,8 \pm 4,4$ mEq/L, não havendo diferença clínica ou estatística ($p=0,06$). Mesmo assim, achamos pertinente a monitoração da concentração de sódio plasmático em nossos pacientes.

Benefícios: Apesar da reposição volêmica ser uma prática frequente nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, apenas 40% a 50% são fluido-responsivos, ou seja, apresentam ganho no volume sistólico (VS) e no débito cardíaco (DC) após a reposição volêmica. Dessa forma, identificar os pacientes que realmente se beneficiem da reposição volêmica, pode evitar a utilização ineficaz ou mesmo prejudicial dessa conduta, que pode causar edema pulmonar, anasarca, hipernatremia, acidose hiperclorêmica e coagulopatia dilucional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nesta emenda os pesquisadores comunicam o andamento do projeto e propõe uma análise

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



Continuação do Parecer: 3.690.968

adicional dos dados que já são coletados. Tal análise não traz nenhum impacto adicional no perfil de risco ou nos objetivos do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem alterações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

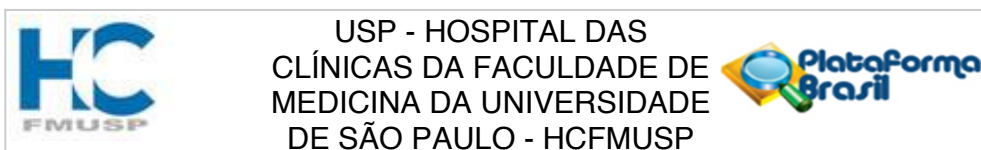
Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1427256_E1.pdf	08/10/2019 12:51:32		Aceito
Outros	relatorioparcial_capecesq_rafael_NMAM_corrigido.pdf	08/10/2019 12:51:17	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_emendado_versao_rafael_08_10_corrigido.pdf	08/10/2019 12:51:04	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Memo_emenda_rafael_08_10_corrigido.pdf	08/10/2019 12:50:52	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	formulario_emenda_cappesq_rafael_08_10_corrigido.pdf	08/10/2019 12:50:40	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	31/05/2018 12:25:09	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_RAFA_14_12_17.pdf	31/05/2018 12:24:50	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Contrato_INOVA_Saude_.pdf	18/05/2018 19:58:37	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Cartacompromisso_Rafael.pdf	18/05/2018 19:57:19	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	SGP_ASSINADO.pdf	18/05/2018 19:56:56	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	18/05/2018 19:56:44	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

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



Continuação do Parecer: 3.690.968

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Novembro de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

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

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Escarecido (TCLE).**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**
Versão 1.1 (13/12/2017)**DADOS DA PESQUISA**

TÍTULO DA PESQUISA: COMPARAÇÃO DA ESTIMATIVA DA VARIACÃO DO VOLUME SISTÓLICO POR MEIO DA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA E DO VOLUME VIEW, DURANTE MANOBRAS PREDITORAS DE FLUIDO RESPONSIVIDADE E DURANTE A REPOSIÇÃO VOLEMICA EM PACIENTES NO POS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCARDIO.

PESQUISADOR PRINCIPAL - Profa. Dra. Ludhmila Abrão Hajjar

CARGO/FUNÇÃO: Médica supervisora da UTI Cirúrgica - InCor

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA: 47191

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica – Instituto do Coração

PESQUISADOR EXECUTANTE - Rafael de Moraes Ianotti

CARGO/FUNÇÃO: Fisioterapeuta da UTI Cirúrgica - InCor

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL:
44.555-F

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica– Instituto do Coração

DEPARTAMENTO / INSTITUTO – Serviço de Anestesiologia / Instituto do Coração (InCor)

O senhor está sendo convidado a participar deste estudo de forma voluntária, ou seja, o senhor aceita participar se quiser e não aceitar nada vai interferir no seu tratamento durante a internação no hospital.

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

Trata-se de estudo para avaliar a resposta do soro na melhora da capacidade do coração em bombear o sangue e, se essa nova máquina (Tomografia de impedância Elétrica) consegue analisar de forma adequada a função do seu coração. Tudo isso é para buscar melhorias na monitorização e no tratamento do paciente após a cirurgia cardíaca.

Assim que o senhor(a) chegar na UTI, ainda sob o efeito da anestesia serão realizadas as medidas de pressões: pressão arterial, batimento do coração, capacidade do coração em

bombear o sangue e oxigênio, pressões dentro do coração, estas medidas serão realizados por aparelhos que utilizamos de rotina no pós-operatório da cirurgia do coração. Também será coletada amostra de sangue para analisar a oxigenação e a função do coração.

Além das medidas feitas por estes aparelhos, nos utilizaremos um aparelho chamado Tomografia de Impedância Elétrica, que mede a quantidade de ar que entra nos seus pulmões e a quantidade de sangue que sai do seu coração. Para isso, colocaremos um cinta ao redor do seu peito que contém eletrodos que geram corrente elétricas imperceptíveis e não lesivas para o paciente, portanto não há qualquer tipo de radiação. Esses sinais elétricos se transformaram em imagens e serão analisados posteriormente. Ao término das medidas, as cintas serão retiradas.

Para que a máquina consiga captar esse sinal, uma quantidade pequena (10 mL) de soro fisiológico, com uma concentração mais alta que o normal e totalmente segura, será injetada no cateter em seu pescoço que é colocado na cirurgia em todos os pacientes.

Após realizar as primeiras medidas, as suas pernas serão elevadas durante 1 minuto e novamente realizadas as medidas e, também modificaremos a ventilação mecânica, para realizar novas medidas. Tudo isso é realizado de rotina e de forma segura na UTI.

Ao término desta etapa, realizaremos novamente as medidas das pressões, sem elevar as pernas, e após será administrado 500 ml de soro, as medidas das pressões serão repetidas e coletada nova amostra de sangue para analisar a ventilação e a função do coração.

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

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

A utilização de soro para melhorar a função do coração é uma prática realizada rotineiramente em qualquer paciente que faça cirurgia cardíaca, não oferecendo nenhum risco adicional aos riscos da própria cirurgia cardíaca.

O aparelho de Tomografia de Impedância Elétrica, não usa radiação, portanto também não oferece risco ao paciente.

Junto com os aparelhos usados normalmente na UTI após a cirurgia cardíaca, a Tomografia de Impedância Elétrica é uma nova tecnologia que nos ajudará ainda mais saber como está a função do coração e poder cuidar e tratar dos pacientes de uma forma mais segura e eficaz.

A pesquisa se encerra ainda quando o senhor (a) estiver na UTI e sedado e não haverá qualquer outro tipo de intervenção.

A participação do senhor (a) é isenta de despesas e tem a garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Profa. Dra

Ludhmila Abrahão Hajar e o Fisioterapeuta Rafael de Moraes Ianotti, que podem ser encontrados no endereço Avenida Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 44, 2º andar – bloco I - telefone (11) 2661-5053/5319. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente; não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se houver qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Será solicitado verba a FAPesp (Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo), para cobertura dos custos da pesquisa (exames de laboratório, aparelho de Tomografia de Impedância Elétrica)

Este termo de consentimento será assinado em duas vias, contendo as mesmas informações, sendo que uma via ficará arquivada na documentação do estudo e a outra será entregue ao senhor.

Fui suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“COMPARAÇÃO DA ESTIMATIVA DA VARIAÇÃO DO VOLUME SISTÓLICO POR MEIO DA TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA E DO VOLUME VIEW, DURANTE MANOBRAS PREDITORAS DE FLUIDO RESPONSIVIDADE E DURANTE A REPOSIÇÃO VOLÊMICA EM PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA”**

Eu discuti com a Profa. Dra Ludhmila Abrahão Hajar ou o Fisioterapeuta Rafael de Moraes Ianotti sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço

Assinatura do participante /representante legal

Data ___/___/_____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ___/___/_____

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO
PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

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

Anexo D - Análise do comportamento das variáveis hemodinâmicas obtidas por TDT entre grupos ao longos dos seis tempos estudados.

Variável	FC	PAS	PAD	PAM	DC	IC	VS	VSI	VVS
Média (DP)	(b/min)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(L/min)	(L/min/m ²)	(mL/b)	(mL/m ² /b)	(%)
Grupo PEEP_A (n=14)									
Basal 1	92 (17)	126 (18)	73 (9)	93 (9)	4,1 (0,8)	2,3 (0,5)	45 (14)	25 (8)	18 (6)
PEEP _A	96 (18)	118 (18)	72 (12)	87 (15)	3,5 (1,0) ^a	2,0 (0,6) ^a	38 (14) ^a	22 (8) ^a	23 (9) ^a
Basal 2	90 (16)	132 (26)	74 (10)	96 (13)	4,3 (1,0) ^b	2,4 (0,5) ^b	48 (14) ^b	27 (7) ^{a,b}	16 (7) ^b
PLR	90 (17)	156 (34) ^{a,b,c}	79 (15)	110 (19) ^{a,b,c}	5,4 (1,2) ^{a,b,c}	3,0 (0,7) ^{a,b,c}	61 (14) ^{a,b,c}	34 (8) ^{a,b,c}	10 (5) ^{a,b,c}
Basal 3	91 (15)	139 (24) ^b	77 (10)	100 (13) ^b	4,2 (1,0) ^{b,d}	2,4 (0,5) ^{b,d}	49 (14) ^{a,b,c,d}	27 (7) ^{a,b,d}	17 (7) ^{b,d}
RL	90 (14)	162 (30) ^{a,b,c,e}	80 (10)	111 (15) ^{a,b,c,e}	5,6 (1,5) ^{a,b,c,e}	3,1 (0,8) ^{a,b,c,e}	64 (17) ^{a,b,c,e}	36 (9) ^{a,b,c,e}	11 (6) ^{a,b,c,e}
Grupo PLR (n=14)									
Basal 1	100 (15)	135 (15)	74 (6)	95 (10)	4,8 (1,1)	2,6 (0,6)	51 (12)	26 (6)	17 (8)
PEEP _A	103 (18)	119 (22) ^a	69 (11)	86 (16) ^a	4,4 (1,2) ^a	2,3 (0,6) ^a	43 (12) ^a	22 (6) ^a	21 (9) ^a
Basal 2	103 (16)	119 (17) ^a	70 (6)	87 (8) ^a	4,9 (1,1) ^b	2,4 (0,5) ^b	46 (10) ^a	24 (5) ^a	18 (7)
PLR	97 (13)	156 (23) ^{a,b,c}	81 (9) ^c	109 (14) ^{a,b,c}	6,0 (1,4) ^{a,b,c}	3,1 (0,6) ^{a,b,c}	63 (13) ^{a,b,c}	33 (6) ^{a,b,c}	9 (7) ^{a,b,c}
Basal 3	100 (15)	139 (20) ^{b,c}	76 (10) ^c	98 (14) ^{c,d}	4,9 (1,1) ^{b,d}	2,7 (0,6) ^{a,b,c,d}	52 (13) ^{b,c,d}	27 (6) ^{b,c,d}	15 (8) ^{b,c,d}
RL	95 (13) ^{c,e}	162 (21) ^{a,b,c,e}	82 (10) ^{b,c,e}	112 (16) ^{a,b,c,e}	6,2 (1,4) ^{a,b,c,e}	3,2 (0,7) ^{a,b,c,e}	65 (14) ^{a,b,c,e}	34 (8) ^{a,b,c,e}	9 (5) ^{a,b,c,e}
* p - valor (grupo)	0,159	0,946	0,888	0,737	0,105	0,351	0,622	0,782	0,604
* p - valor (tempo)	0,005	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
* p - valor (interação)	0,166	0,261	0,444	0,323	0,742	0,166	0,049	0,026	0,170

* Teste de ANOVA-RM fatorial. Letras em sobrescrito indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEP_A; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3. A significância estatística na interação ocorreu quando comparados os tempos em um único grupo, dados que já foram apresentados previamente na ANOVA-RM de uma via. PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; RL: Ringer Lactato. FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; VS: volume sistólico; VSI: volume sistólico indexado; VVS: variação do volume sistólico; b/m: batimento por minuto; mmHg: milímetros de mercúrio; L/min: litros por minuto; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; mL/b: mililitros por batimento; mL/m²/b: mililitros por metro quadrado por batimento.

Anexo E - Análise das variáveis hemodinâmicas indexadas e volumétricas obtidas por TDT entre grupos ao longo dos seis tempos estudados.

Variável	PVC	RVIS	IDFG	ISIT	IAPE	IPVP	FEG	IFC
Média (DP)	(mmHg)	(dynes ² /cm ⁵)	(mL/m ²)	(mL/m ²)	(mL/kg)		(%)	(1/min)
Grupo PEEP_A (n=14)								
Basal 1	8 (4)	3121 (670)	504 (96)	607 (126)	7,9 (2,7)	2,2 (0,7)	20 (6)	4,6 (1,3)
PEEP _A	12 (3) ^a	3028 (577)	496 (101)	597 (134)	8,0 (2,4)	2,3 (0,6)	17 (5) ^a	4,1 (1,2) ^a
Basal 2	8 (3) ^b	3186 (737)	512 (100)	618 (133)	8,0 (2,6)	2,2 (0,6)	21 (6) ^b	4,7 (1,3) ^b
PLR	6 (4) ^{b,c}	2908 (779)	561 (116) ^{a,b,c}	705 (156) ^{a,b,c}	7,7 (2,5)	1,9 (0,6) ^{a,b,c}	25 (6) ^{a,b,c}	5,6 (1,8) ^{a,b,c}
Basal 3	8 (4) ^b	3137 (771)	514 (88) ^d	621 (116) ^d	7,8 (2,2)	2,1 (0,5)	22 (6) ^{a,b,d}	4,9 (1,4) ^{b,d}
RL	9 (3) ^{b,d}	2627 (1046)	568 (108) ^{a,b,c,e}	691 (140) ^{a,b,c,e}	7,9 (2,4)	1,9 (0,5) ^{a,b,c,e}	25 (6) ^{a,b,c,e}	5,7 (1,8) ^{a,b,c,e}
Grupo PLR (n=14)								
Basal 1	7 (3)	2751 (699)	499 (108)	604 (140)	8,0 (2,0)	2,2 (0,3)	22 (6)	5,5 (1,4)
PEEP _A	10 (3) ^a	2709 (730)	479 (111)	578 (145)	8,1 (2,0)	2,3 (0,4)	19 (6) ^a	4,9 (1,5) ^a
Basal 2	7 (3) ^b	2757 (654)	491 (114)	594 (149)	8,2 (2,3)	2,3 (0,4)	20 (5) ^a	5,1 (1,3) ^a
PLR	5 (2) ^{b,c}	2753 (752)	537 (102) ^{a,b,c}	655 (132) ^b	8,0 (1,6)	2,0 (0,3) ^{a,b,c}	25 (6) ^{a,b,c}	6,0 (1,6) ^{a,b,c}
Basal 3	7 (4) ^b	2816 (814)	496 (111)	600 (145)	8,2 (2,4)	2,2 (0,4) ^d	23 (6) ^{b,c,d}	5,5 (1,5) ^{b,c}
RL	8 (4) ^{d,e}	2752 (922)	536 (130) ^{a,b,c,e}	654 (170) ^{a,b,c,e}	8,2 (2,5)	2,1 (0,4) ^{b,c,e}	26 (6) ^{a,b,c,e}	6,2 (1,6) ^{a,b,c,e}
* p - valor (grupo)	0,487	0,353	0,626	0,620	0,796	0,700	0,722	0,283
* p - valor (tempo)	< 0,001	0,114	< 0,001	< 0,001	0,322	< 0,001	< 0,001	< 0,001
* p - valor (interação)	0,384	0,155	0,526	0,411	0,798	0,276	0,003	0,164

* Teste de ANOVA-RM fatorial. Letras em sobrescrito indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEP_A; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3. A significância estatística na interação ocorreu quando comparados os tempos em um único grupo, dados fque já oram apresentados previamente na ANOVA-RM de uma via. PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; RL: Ringer Lactato; PVC: pressão venosa central; RVIS: resistência vascular sistêmica indexada; IDFG: índice do volume diastólico final global; ISIT: índice do volume de sangue intratorácico; IAPE: índice de água extravascular pulmonar; IPVP: índice de permeabilidade vascular pulmonar; FEG: fração de ejeção global; IFC: índice de função cardíaca.

Anexo F - Análise do comportamento das variáveis obtidas pela TIE entre grupos ao longo dos seis tempos estudados.

Variável Média (DP)	ΔZ (U.A.)	ΔZ_{SHL} (U.A.)	ΔZ_{sysN} (U.A.)
Grupo PEEP_A (n=14)			
Basal 1	26 (6,2)	0,033 (0,012)	0,024 (0,009)
PEEP _A	26 (5,5)	0,027 (0,008)	0,019 (0,009) ^a
Basal 2	26 (6,3)	0,031 (0,011)	0,024 (0,009) ^b
PLR	25 (7,4)	0,038 (0,018) ^b	0,031 (0,010) ^{a,b,c}
Basal 3	26 (6,6)	0,034 (0,012) ^b	0,026 (0,009) ^{b,d}
RL	25 (6,4)	0,041 (0,016) ^{b,c,e}	0,032 (0,010) ^{a,b,c,e}
Grupo PLR (n=14)			
Basal 1	23 (6,0)	0,037 (0,011)	0,026 (0,010)
PEEP _A	24 (5,9)	0,035 (0,016)	0,022 (0,009)
Basal 2	23 (6,0)	0,036 (0,014)	0,024 (0,010)
PLR	23 (5,7)	0,045 (0,016) ^{a,b,c}	0,030 (0,010) ^b
Basal 3	23 (6,1)	0,038 (0,014) ^d	0,027 (0,011) ^{b,c}
RL	22 (6,3)	0,044 (0,018) ^{a,b,c,e}	0,034 (0,011) ^{a,b,c,d,e}
* p - valor (grupo)	0,276	0,280	0,760
* p - valor (tempo)	0,146	< 0,001	< 0,001
* p - valor (interação)	0,587	0,675	0,275

* Teste de ANOVA-RM fatorial. Letras em sobrescrito indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEP_A; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3.

PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; RL: Ringer Lactato; ΔZ : variação da impedância elétrica global da ventilação; ΔZ_{HSR} : variação da impedância elétrica da salina hipertônica da gama global; ΔZ_{HSL} : variação da impedância elétrica da salina hipertônica da gama pulmonar; ΔZ_{sys} : variação da impedância elétrica da pulsatilidade pulmonar; U.A.: unidades arbitrárias.

Anexo G - Análise exploratória das variáveis obtidas por TIE entre grupos ao longo dos seis tempos estudados.

Variável	Pplat	Pdriving	Csr	DV _{ND}	DV _D	DP _{ND}	DP _D
Média (DP)	(cmH ₂ O)	(cmH ₂ O)	(mL/cmH ₂ O)	(%)	(%)	(%)	(%)
Grupo PEEP_A (n=14)							
Basal 1	19 (1,8)	11 (1,9)	39 (6)	39 (8)	61 (8)	32 (8)	68 (8)
PEEP _A	29 (2,6) ^a	12 (2,0)	34 (5) ^a	30 (7) ^a	70 (7) ^a	30 (9) ^a	70 (9) ^a
Basal 2	18 (1,3) ^b	10 (1,2)	43 (5) ^{a,b}	38 (8) ^b	62 (8) ^b	32 (8)	68 (8)
PLR	17 (1,5) ^{a,b,c}	9 (1,6) ^{a,b,c}	50 (6) ^{a,b,c}	45 (10) ^{a,b,c}	55 (10) ^{a,b,c}	38 (7) ^{a,b,c}	62 (7) ^{a,b,c}
Basal 3	19 (1,5) ^{b,d}	10 (1,3) ^d	41 (6) ^{b,d}	40 (8) ^{b,c,d,f}	60 (8) ^{b,c,d,f}	32 (8) ^{b,d}	68 (8) ^{b,d}
RL	19 (1,5) ^{b,d,e}	11 (1,5) ^d	40 (6) ^{b,d}	41 (7) ^{b,c}	59 (7) ^{b,c}	31 (6) ^d	69 (6) ^d
Grupo PLR (n=14)							
Basal 1	20 (2,0)	12 (2,2)	40 (11)	35 (10)	66 (10)	28 (7)	72 (7)
PEEP _A	30 (2,7) ^a	13 (3,2)	35 (10) ^a	26 (8) ^a	74 (8) ^a	25 (7) ^a	75 (5) ^a
Basal 2	20 (2,0) ^b	12 (2,0)	40 (11,8) ^b	36 (10) ^b	65 (10) ^b	30 (7) ^b	70 (7) ^b
PLR	18 (2,5) ^{a,b,c}	10 (2,4) ^{a,b,c}	49 (17) ^{a,b,c}	43 (10) ^{a,b,c}	57 (10) ^{a,c,b}	36 (7) ^{a,b,c}	64 (7) ^{a,b}
Basal 3	18 (1,7) ^{b,c}	11 (1,7) ^{b,c}	44 (12) ^{a,b,c,d}	33 (9) ^{b,c,d,f}	67 (9) ^{b,c,d,f}	26 (6) ^d	74 (6) ^d
RL	19 (1,8) ^{b,d,e}	11 (1,8) ^d	42 (12) ^{b,d,e}	35 (9) ^{b,d}	65 (9) ^{b,d}	28 (6) ^d	72 (8) ^d
* p - valor (grupo)	0,157	0,100	0,911	0,198	0,198	0,191	0,191
* p - valor (tempo)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
* p - valor (interação)	0,211	0,380	0,156	0,037	0,037	0,291	0,291

* Teste de ANOVA-RM fatorial. Letras em sobrescrito indicam $p < 0,05$ pela correção de Bonferroni: ^a vs. Basal 1; ^b vs. PEEP_A; ^c vs. Basal 2; ^d vs. PLR; ^e vs. Basal 3. A significância estatística na interação ocorreu quando comparados os tempos em um único grupo, dados que já foram apresentados previamente na ANOVA de uma via.

PEEP_A: aumento da PEEP; PLR: *passive leg raising*; RL: Ringer Lactato; Pplat: pressão de platô; Pdriving: pressão de distensão; Csr: complacência do sistema respiratório. DV_{ND}: distribuição da ventilação na região pulmonar não dependente; DV_D: distribuição da ventilação na região pulmonar dependente; DP_{ND}: distribuição da perfusão na região pulmonar não dependente; DP_D: distribuição da perfusão na região pulmonar dependente; U.A.: unidades arbitrárias; %: porcentagem.

Anexo H - Análise dos dados da gasometria arterial, gasometria venosa, sódio plasmático e lactato arterial entre grupos no início e no final do protocolo.

Variável, média (DP)	Grupo PEEP _A (n=14)		Grupo PLR (n=14)		* p - valor (grupo)	* p - valor (tempo)	* p - valor (interação)
	Inicial	Final	Inicial	Final			
pH arterial,	7,39 (0,5)	7,36 (0,5) ^a	7,38 (0,6)	7,38 (0,6)	0,665	0,005	0,072
PaCO ₂ (mmHg)	39 (4)	36 (5) ^a	40 (5)	35 (5) ^a	0,884	< 0,001	0,262
PaO ₂ (mmHg)	142 (48)	172 (30) ^a	151 (42)	193 (46) ^a	0,310	< 0,001	0,464
SaO ₂ (%),	98 (2)	98 (2)	99 (1)	99 (1)	0,249	0,416	0,416
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	237(81)	287 (65) ^a	251(71)	322 (77) ^a	0,310	< 0,001	0,541
BIC arterial (mmol/L)	23 (1)	20 (2) ^a	23 (2)	20 (2) ^a	0,760	< 0,001	0,290
pH venoso	7,34 (0,5)	7,31 (0,4) ^a	7,33 (0,5)	7,33 (0,5)	0,103	< 0,001	0,039
PvCO ₂ (mmHg)	46 (6)	43 (5)	47 (4)	42 (7) ^a	0,801	0,050	0,053
PvO ₂ (mmHg)	47 (9)	48 (10)	46 (6)	47 (9)	0,972	0,002	0,407
SvO ₂ (%)	77 (12)	75 (10)	76 (6)	75 (8)	0,811	0,659	0,918
BIC venoso (mmol/L)	24 (2)	21 (3) ^a	24 (2)	21 (3) ^a	0,953	0,337	0,915
Na plasmático, mEq/L	137 (2)	139 (2) ^a	137 (2)	141 (3) ^{a,b}	0,103	< 0,001	0,039
Lactato arterial (mg/L)	25 (8)	29 (9)	33 (21)	32 (20)	0,935	< 0,001	0,850
Cloro (mEq/L)	107 (2,2)	116 (10) ^a	108 (3,0)	113 (4,0) ^a	0,363	< 0,001	0,233

* Teste de ANOVA - RM fatorial; *post-hoc realizado* pela correção de Bonferroni: ^a p<0,05 entre o momento final vs. basal intragrupos; ^b p<0,05: entre o momento final do Grupo PLR vs. final do Grupo PEEP_A. A significância estatística na interação ocorreu quando comparados os tempos em um único grupo, dados que já foram apresentados previamente na ANOVA de uma via.

pH: potencial hidrogeniônico; PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; PaO₂: pressão parcial do oxigênio no sangue arterial; SaO₂: saturação de oxigênio da hemoglobina no sangue arterial; PaO₂/FiO₂: relação entre a PaO₂ e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂); BIC: bicarbonato plasmático; Na: concentração de sódio; PvCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso; PvO₂: pressão parcial do oxigênio no sangue venoso; SvO₂: saturação de oxigênio da hemoglobina no sangue venoso.

Valores de referência fornecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do Instituto do Coração - HCFMUSP: pH arterial 7,35-7,45; PaCO₂ 35-45 mmHg; PaO₂ 80-110 mmHg; SaO₂ 95-100%; BIC arterial 20-24 mmol/L; pH venoso 7,33-7,43; PvCO₂ 38-50 mmHg; PvO₂ 30-50 mmHg; SvO₂ 60-85 %; BIC venoso 23-27 mmol/L; Lactato arterial 4-14 mg/dL e Cloro 98-106 mEq/L.