



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Terapia hemodinâmica alvo-dirigida no intraoperatório de cirurgia não cardíaca: revisão sistemática e meta-análise



Javier Ripollés^{a,*}, Angel Espinosa^b, Eugenio Martínez-Hurtado^a, Alfredo Abad-Gurumeta^c, Rubén Casans-Francés^d, Cristina Fernández-Pérez^e, Francisco López-Timoneda^f, José María Calvo-Vecino^a e EAR Group (Evidence Anesthesia Review Group)

^a Departamento de Anestesia, Hospital Universitario Infanta Leonor, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Espanha

^b Department of Anesthesia, Blekinge County Council Hospital, WärröCenter, Karlskrona, Suécia

^c Departamento de Anestesia, Hospital Universitario la Paz, Madrid, Espanha

^d Departamento de Anestesia, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Espanha

^e Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Espanha

^f Departamento de Anestesia, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Espanha

Recebido em 23 de dezembro de 2014; aceito em 18 de fevereiro de 2015

Disponível na Internet em 18 de julho de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Fluidoterapia
alvo-dirigida;
Metanálise;
Objetivo
hemodinâmico;
Cirurgia não cardíaca

Resumo

Justificativa: A terapia hemodinâmica alvo-dirigida (THAD) é uma abordagem focada no uso do débito cardíaco (DC) e parâmetros relacionados, como desfechos para fluidos e medicamentos para aprimorar a perfusão tecidual e o fornecimento de oxigênio. Objetivo primário: determinar os efeitos da THAD sobre as taxas de complicações no pós-operatório.

Métodos: Metanálise dos efeitos da THAD em cirurgias não cardíacas de adultos sobre as complicações pós-operatórias e mortalidade, com a metodologia PRISMA. Uma busca sistemática foi feita no Medline PubMed, Embase e Biblioteca Cochrane (última atualização, outubro de 2014). Os critérios de inclusão foram estudos clínicos randômicos (ECRs) nos quais a THAD no intraoperatório foi comparada com a terapia convencional de reposição de líquidos em cirurgia não cardíaca. Os critérios de exclusão foram traumatismo e estudos de cirurgia pediátrica e aqueles que usaram cateter de artéria pulmonar. Os desfechos, primário e secundário, foram complicações pós-operatórias e mortalidade, respectivamente. Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram examinados na íntegra e submetidos à análise quantitativa, análise de subgrupo pré-definido (estratificada por tipo de monitor, terapia e objetivo hemodinâmico) e análise de sensibilidade pré-definida.

* Autor para correspondência.

E-mail: ripo542@gmail.com (J. Ripollés).

Resultados: 51 ECRs foram identificados inicialmente, 24 atenderam aos critérios de inclusão. Cinco ECRs foram adicionados por busca manual, resultando em 29 ECRs para análise final, incluindo 2.654 pacientes. Uma redução significativa das complicações para a THAD (RR: 0,70, IC de 95%: 0,62-0,79, $p < 0,001$). Nenhuma diminuição significativa na mortalidade foi observada (RR: 0,76, IC de 95%: 0,45-1,28, $p = 0,30$). Análises de sensibilidade qualitativa confirmaram os principais resultados gerais.

Conclusões: THAD no intraoperatório com monitoração minimamente invasiva diminui as complicações no pós-operatório de cirurgia não cardíaca, embora não tenha mostrado uma redução significativa da taxa de mortalidade.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Goal directed fluid therapy;
Meta-analysis;
Hemodynamic goal;
Noncardiac surgery

Intraoperative goal directed hemodynamic therapy in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis

Abstract

Background: The goal directed hemodynamic therapy is an approach focused on the use of cardiac output and related parameters as end-points for fluids and drugs to optimize tissue perfusion and oxygen delivery. Primary aim: To determine the effects of intraoperative goal directed hemodynamic therapy on postoperative complications rates.

Methods: A meta-analysis was carried out of the effects of goal directed hemodynamic therapy in adult noncardiac surgery on postoperative complications and mortality using Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses methodology. A systematic search was performed in Medline PubMed, Embase, and the Cochrane Library (last update, October 2014). Inclusion criteria were randomized clinical trials in which intraoperative goal directed hemodynamic therapy was compared to conventional fluid management in noncardiac surgery. Exclusion criteria were trauma and pediatric surgery studies and that using pulmonary artery catheter. End-points were postoperative complications (primary) and mortality (secondary). Those studies that fulfilled the entry criteria were examined in full and subjected to quantifiable analysis, predefined subgroup analysis (stratified by type of monitor, therapy, and hemodynamic goal), and predefined sensitivity analysis.

Results: 51 RCTs were initially identified, 24 fulfilling the inclusion criteria. 5 randomized clinical trials were added by manual search, resulting in 29 randomized clinical trials in the final analysis, including 2654 patients. A significant reduction in complications for goal directed hemodynamic therapy was observed (RR: 0.70, 95% CI: 0.62–0.79, $p < 0.001$). No significant decrease in mortality was achieved (RR: 0.76, 95% CI: 0.45–1.28, $p = 0.30$). Quality sensitive analyses confirmed the main overall results.

Conclusions: Intraoperative goal directed hemodynamic therapy with minimally invasive monitoring decreases postoperative complications in noncardiac surgery, although it was not able to show a significant decrease in mortality rate.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O tratamento perioperatório de pacientes cirúrgicos de alto risco continua a ser um desafio para os anestesiolistas. Apesar dos avanços no tratamento perioperatório, a incidência de complicações graves após uma cirurgia de grande porte continua elevada.^{1,2} Uma redução no transporte de oxigênio no período perioperatório está intimamente relacionada ao desenvolvimento de insuficiência de órgãos e morte.³ Demonstrou-se também que uma grande população de alto risco cirúrgico é responsável por 12,5% dos procedimentos cirúrgicos e por mais de 80% das mortes.⁴

Os pacientes cirúrgicos podem ser classificados como de alto risco com base em fatores cirúrgicos ou fatores relacionados aos pacientes.⁵ A terapia hemodinâmica alvo-dirigida (THAD) tem como base o aprimoramento da pré-carga com o uso de algoritmos baseados em líquidos, agentes inotrópicos e/ou vasopressores para atingir um determinado objetivo em volume sistólico (VS), índice cardíaco (IC) ou fornecimento de oxigênio (DO₂). O objetivo final desse aprimoramento é evitar a sobrecarga de líquidos, hipoperfusão tecidual e hipóxia.⁶ Todos os estudos de aprimoramento hemodinâmica no perioperatório tinham o mesmo parâmetro inicial, carga de líquidos, e o mesmo parâmetro final,

atingir um DO₂ adequado. Porém, a heterogeneidade entre os estudos clínicos da THAD não pode ser ignorada, no que diz respeito ao tipo de cirurgia, às características dos pacientes, aos objetivos terapêuticos, aos métodos para alcançar esses objetivos e à monitoração. O cateter arterial pulmonar (CAP) foi considerado como o padrão ouro para monitorar a pré-carga, pós-carga, contractilidade e oxigenação tecidual. A capacidade de invasão e a alta taxa de complicações associadas a esse dispositivo o tornam impróprio para o uso rotineiro na maioria dos casos. O uso de monitoramento minimamente invasivo adquiriu popularidade nos últimos anos; esses dispositivos foram validados para uso no intraoperatório. Atualmente, o CAP não é recomendado na maioria das cirurgias e, por esse motivo, não foi analisado nesta metanálise. Não há dados para apoiar a prática do uso da pressão venosa central para guiar a fluidoterapia.⁷ Portanto, a fluidoterapia guiada por pressão venosa central não foi incluída na análise.

Contudo, não há estudos nos quais diferentes algoritmos ou objetivos diferentes são comparados. O melhor método para avaliar a oxigenação tecidual e o volume intravascular ainda não foi definido. A presente revisão foi projetada para atualizar as evidências publicadas e determinar a eficácia da THAD no intraoperatório em relação a complicações e mortalidade, com o uso diferentes tipos de algoritmos e monitores.

Material e métodos

Critérios de seleção

A metodologia do Prisma (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises)⁸ foi usada para identificar os estudos com base nos seguintes critérios de inclusão:

1. *Participantes*: pacientes adultos (maiores de 18 anos) submetidos a cirurgia cardíaca não eletiva foram incluídos. Os estudos não foram limitados em termos de risco cirúrgico.
2. *Tipos de intervenção*: terapia hemodinâmica alvo-dirigida no intraoperatório: definida como monitoração hemodinâmica que permite fazer um algoritmo de aprimoramento hemodinâmico com base no uso de líquidos, agentes inotrópicos e/ou vasopressores para atingir valores hemodinâmicos normais ou supranormais. As THAD guiadas por cateter de artéria pulmonar, ecocardiografia transesofágica ou por pressão venosa central foram excluídas.
3. *Tipos de comparação*: os estudos selecionados para análise foram aqueles que compararam a THAD com manejo convencional de líquidos (monitoração da pressão arterial, eletrocardiograma, ritmo cardíaco, débito urinário e/ou pressão venosa central).
4. *Resultados*: ECRs que relatam qualquer um dos seguintes resultados: complicações e/ou mortalidade no pós-operatório.
5. *Tipos de estudos*: ECRs nos quais a THAD foi feita no intraoperatório em pacientes adultos programados para cirurgia não cardíaca de grande porte. Somente manuscritos revisados por pares foram incluídos.

Fontes de informação

Seguindo o protocolo do Prisma,⁸ diferentes estratégias de pesquisa (última atualização em outubro de 2014) foram usadas para identificar estudos relevantes que atendessem aos critérios de inclusão nas bases de dados Embase, Medline e Cochrane Library. Não houve restrições de data de publicação ou idioma. Além da busca eletrônica, representantes da indústria foram contatados para material adicional. Todos os artigos de revisão identificados e as diretrizes baseadas em evidências foram revisados manualmente para referências adicionais.

Itens pesquisados

A pesquisa foi feita com as seguintes palavras-chave: cirurgia, líquidos, alvo-dirigida, desfecho, hemodinâmica, alvo, objetivo e estudo controlado randômico.

Seleção dos estudos e extração dos dados

Dois pesquisadores independentes avaliaram cada título e resumo para descartar qualquer ECR irrelevante e identificar aqueles potencialmente relevantes. Os ECRs foram analisados e selecionados aqueles que atendiam aos critérios de inclusão descritos acima. A extração dos dados dos ECRs foi feita por dois pesquisadores e qualquer discrepância exigiu análise adicional e confirmação por um terceiro pesquisador. Os autores revisaram a análise dos dados para evitar erros na transcrição.

Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

A avaliação de risco de viés foi feita com a ferramenta da Cochrane. A partir dessa ferramenta, usamos sete domínios para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise.

Variáveis de desfecho

O desfecho primário foram as complicações gerais no pós-operatório. Os resultados foram estratificados de acordo com as seguintes variáveis: monitor usado, terapia usada para alcançar uma meta hemodinâmica e a meta hemodinâmica. Para a análise de subgrupo pré-definido, os estudos foram agrupados:

1. *Monitor*: (a) métodos de análise do contorno do pulso arterial (Vigileo/Flotrac®, Edwards Lifesciences Corporation, EUA; ProAQT®, Pulsion Medical Systems SE, Alemanha; LiDCO Plus®, LiDCO Ltd., RU); (b) Monitoring-ODM Doppler esofágico (CardioQ®, Deltex Medical, RU); (c) métodos não invasivos (Masimo®, Masimo Corporation; CNAP® PPV, CNSystems Medizintechnik AG) e (d) medidas de oferta de oxigênio e métodos de extração.
2. *Terapia*: (a) líquidos; (b) líquidos e inotrópicos; (c) vasopressores e líquidos e (4) líquidos, inotrópicos e vasopressores.
3. *Metas hemodinâmicas*: (a) maximização do VS; (b) IC > 2,5 mL/min/m²; (c) capacidade de resposta pré-carga (incluindo a variação do volume sistólico, variação da pressão de pulso e do Pleth Variabilidade Index®) e (d) SvcO₂.

O desfecho secundário foi mortalidade.

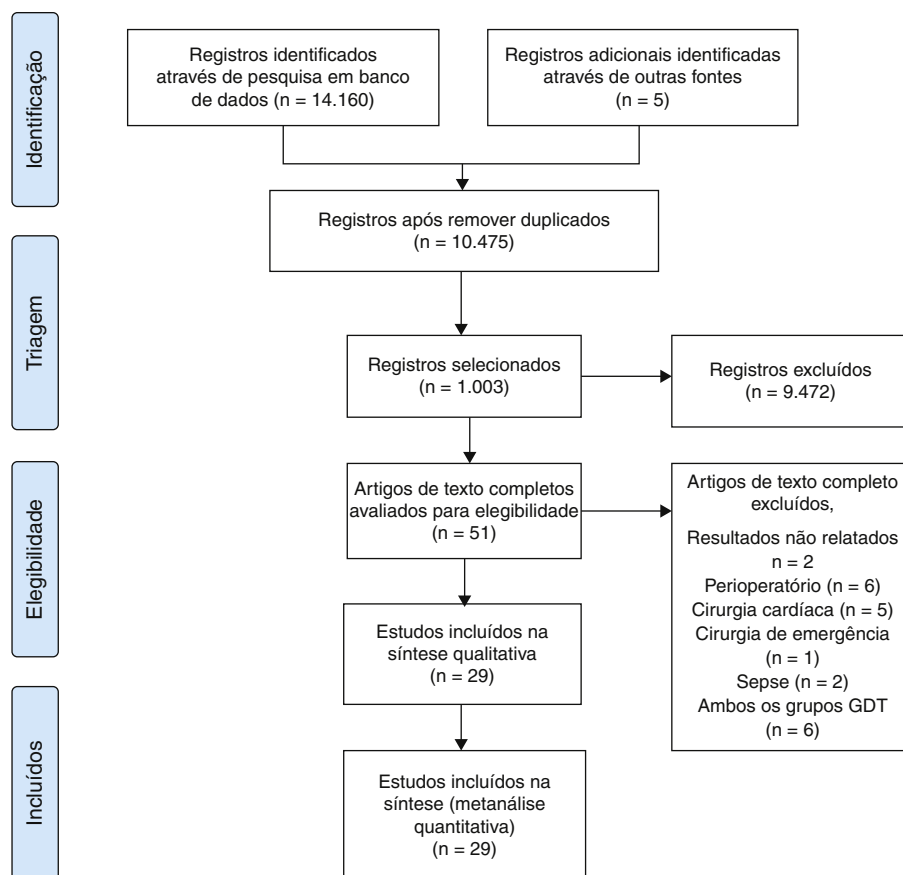


Figura 1 Fluxograma que ilustra a estratégia de busca.

Análise estatística

O programa Review Manager (Revman) 10 para MAC (colaboração da Cochrane, Oxford, RU) foi usado para análise estatística. Para a metanálise, o modelo de efeitos aleatórios de Mantel-Haenszel foi usado, com resultados apresentados como razão de risco (RR) com intervalo

de confiança (IC) de 95%. Gráficos de dispersão em floresta foram então construídos, considerando $p < 0,050$ como efeito estatisticamente significativo. A heterogeneidade estatística foi avaliada por meio de estatística I^2 ; os valores de I^2 inferiores a 25% foram definidos como de baixa heterogeneidade, 25-50% de heterogeneidade moderada e os superiores a 50% de alta heterogeneidade. Um teste χ^2

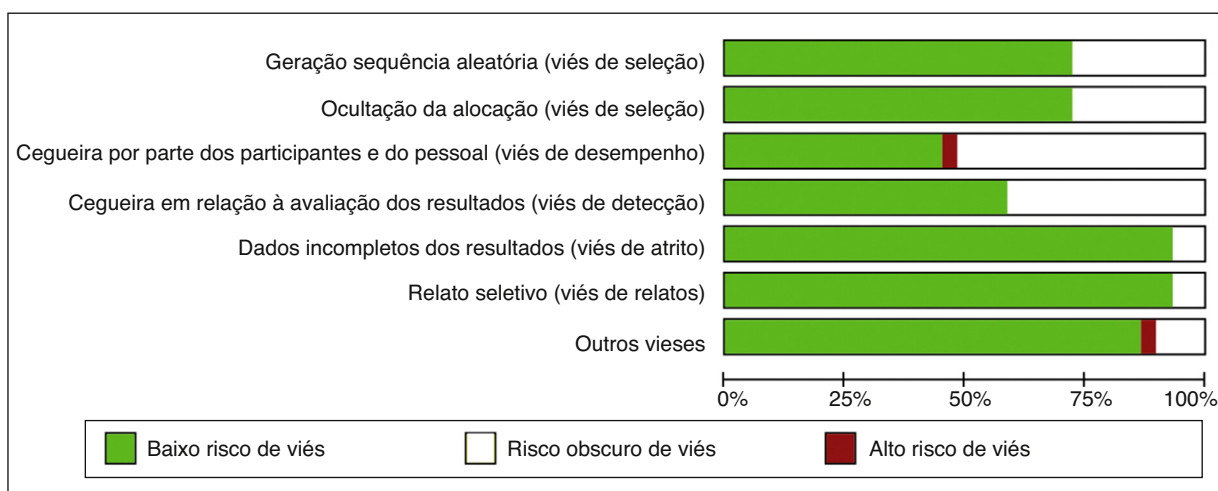


Figura 2 Revisão da opinião dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos. Verde: baixo risco de viés; branco: risco obscuro de viés; vermelho: alto risco de viés.

foi feito para heterogeneidade, com $p < 0,100$ considerado estatisticamente significativo. Análises de sensibilidade *a priori* foram feitas para os desfechos primários e secundários, restringiu-se a análise aos estudos de alta qualidade: estudos que não apresentaram viés de alocação e aqueles sem viés de randomização/alocação. O viés de publicação foi avaliado com as técnicas de gráfico de dispersão em funil.

Resultados

Seleção dos estudos

Havia 14.160 referências nas bases de dados eletrônicas, das quais 1.003 foram selecionadas. Dessas, 55 ECRs foram analisados e 24 incluídos para revisão sistemática e metanálise. Excluíram-se aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão. Finalmente 29 ECRs foram incluídos;⁹⁻³⁷ cinco foram adicionados por pesquisa manual. Foram incluídos 2.654 pacientes. A [figura 1](#) mostra o fluxograma usado para a seleção dos itens.

Avaliação do risco de viés em estudos individuais

O risco de viés foi analisado com a ferramenta da Cochrane. A análise foi feita por dois autores de forma independente e resolvemos qualquer disparidade por meio de discussão e o envolvimento de uma terceira pessoa. Apresentamos a qualidade metodológica em uma tabela resumida e gráficos ([figs. 2 e 3](#)).

Características dos estudos incluídos na análise

Os artigos selecionados descrevem os resultados dos ECRs que avaliaram o uso da THAD no intraoperatório em cirurgia eletiva não cardíaca e que incluíam complicações e/ou mortalidade no período pós-operatório como resultado. As características dos ECRs incluídos estão apresentadas na [tabela 1](#).

Resultados primários

1. Total de complicações

Na análise dos 29 ECRs, 26 descrevem o total de complicações associadas,¹⁰⁻³⁷ THAD foi associada a uma redução significativa das complicações gerais em comparação com os pacientes tratados do grupo controle (RR: 0,70, IC 95%: 0,62-0,79, $p < 0,001$) ([fig. 4](#)).

2. Complicações por monitor

Uma diminuição significativa das complicações foi descoberta no subgrupo com base na análise do contorno do pulso (RR: 0,78, IC 95%: 0,59-0,99, $p = 0,04$) e no subgrupo ODM (RR: 0,67; IC 95%: 0,53-0,85, $p < 0,001$). Contudo, essa diminuição não foi observada no subgrupo com monitoramento não invasivo (RR: 0,57 IC 95%: 0,28-1,15, $p = 0,12$) e foi baseada nos métodos de mensurações do fornecimento e extração de oxigênio (RR: 0,59; IC 95%: 0,20-1,80, $p = 0,36$) ([fig. 5](#)).

3. Complicações por terapia hemodinâmica

Uma redução significativa das complicações foi observada no subgrupo com monoterapia de líquidos

	geração sequência aleatória (viés de seleção)	Ocultação da alocação (viés de seleção)	Cegueira por parte dos participantes e do pessoal (viés de desempenho)	Cegueira em relação à avaliação dos resultados (viés de detecção)	Dados incompletos dos resultados (viés de atrito)	Relato seletivo (viés de relatos)	Outros vieses
Bartha et al. 2012	+	+		+	+	+	+
Benes et al. 2010	+	+	+	+	+	+	+
Brandstrup et al. 2012	+	+		+	+	+	+
Buettner et al. 2008		+	+	+		+	+
Cecconi et al. 2011	+	+	+		+	+	+
Challand et al. 2012	+	+	+	+	+	+	+
Conway et al. 2002			+		+	+	+
Donati et al. 2007	+	+			+		
Forget et al. 2010				+	+	+	+
Forget et al. 2013	+		●		+	+	+
Gan et al. 2002	+	+			+	+	+
Jammer et al. 2010	+			+	+	+	+
Lopes et al. 2007	+			+	+	+	+
Mayer et al. 2010		+		+	+	+	●
McKenny et al. 2013	+	+	+	+	+	+	+
Nobblet et al. 2006			+	+	+	+	
Peng et al. 2014	+	+			+	+	+
Salzwedel et al. 2013		+		+	+	+	+
Scheeren et al. 2013	+	+		+	+	+	+
Senagore et al. 2009	+		+	+	+	+	+
Sinclair et al. 1997		+	+		+	+	+
Srinivasa et al. 2013	+	+	+	+	+	+	+
Van der Linden et al. 2010	+	+	+	+	+	+	+
Venn et al. 2002	+	+	+		+	+	+
Walkening et al. 2005	+	+	+		+	+	
Zakhaleva et al. 2013	+	+			+	+	+
Zhang et al. 2012	+				+	+	+
Zhang et al. 2013		+					+
Zheng et al. 2013	+	+		+	+	+	+

Figura 3 Revisão da opinião dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

(RR: 0,69, IC 95%: 0,57-0,84, $p < 0,001$), subgrupo líquidos e vasopressores (RR: 0,76, IC 95%: 0,68-0,85, $p < 0,001$), subgrupo líquidos, vasopressores e inotrópicos (RR: 0,54, IC 95%: 0,32-0,89, $p = 0,02$). No entanto, o uso de líquidos e inotrópicos não mostrou diminuição das complicações (RR: 0,66, IC 95%: 0,34-1,28, $p = 0,22$) ([fig. 6](#)).

Tabela 1 Características do paciente, tipo de intervenção, controle e resultados dos estudos incluídos

Estudo	Ano	Pacientes	Intervenção	Comparador	Resultados	Desenho do estudo
Sinclair et al.	1997	Pacientes acima de 55 anos submetidos à artroplastia de quadril	THAD guiada por CardioQ que aprimora VS e TFc com líquidos <i>n</i> 20	Tratamento padrão <i>n</i> 20	Tempo de internação, parâmetros hemodinâmicos	ECR
Conway et al.	2002	Pacientes ASA I-III submetidos à cirurgia colorretal	THAD guiada por CardioQ que aprimora VS com líquidos <i>n</i> 29	Tratamento padrão <i>n</i> 28	Parâmetros hemodinâmico, parâmetros da função intestinal, complicações	ECR
Gan et al.	2002	Pacientes ASA I-III submetidos à cirurgia de grande porte	THAD guiada por CardioQ que aprimora VS com líquidos <i>n</i> 50	Tratamento padrão <i>n</i> 50	Tempo de internação, complicações	ECR
Venn et al.	2002	Pacientes submetidos à artroplastia de quadril	THAD guiada por CardioQ que aprimora VS com líquidos <i>n</i> 30	Tratamento padrão <i>n</i> 29	Tempo de internação, parâmetros hemodinâmicos	ECR
Walkeling et al.	2005	Pacientes ASA I-III submetidos à cirurgia colorretal com protocolo ERAS	THAD guiada por CardioQ que aprimora VS com líquidos <i>n</i> 64	Tratamento padrão (PVC 12-15 mmHg) <i>n</i> 64	O tempo de internação, tolerância oral, complicações, qualidade da recuperação	ECR
Nobblet et al.	2006	Pacientes submetidos à cirurgia colorretal	THAD guiada por CardioQ que aprimora VS com líquidos <i>n</i> 54	Tratamento padrão <i>n</i> 54	O tempo de internação, complicações, recuperação da função intestinal	ECR
Donati et al.	2007	Pacientes de alto risco submetidos à cirurgia abdominal de grande porte	THAD que aprimora ERO ₂ com líquidos e inotrópicos <i>n</i> 68	Tratamento padrão <i>n</i> 67	Parâmetros hemodinâmicos, complicações, tempo de internação	ECR
Lopes et al.	2007	Pacientes de alto risco submetidos à cirurgia abdominal de grande porte	THAD guiada por CNAP que aprimora $\Delta PP < 10\%$ <i>n</i> 17	Tratamento padrão <i>n</i> 16	Parâmetros hemodinâmicos, complicações, tempo em UTI, tempo de internação	ECR
Buettner et al.	2008	Pacientes ASA I-III submetidos à cirurgia abdominal de grande porte (geral, ginecológica)	THAD guiada por CNAP com líquidos e vasopressores <i>n</i> 40	Tratamento padrão <i>n</i> 40	Parâmetros de oxigenação tecidual, parâmetros hemodinâmicos, tempo de internação	ECR
Senagore et al.	2009	Pacientes de risco baixo e moderado submetidos à ressecção intestinal laparoscópica com protocolo ERAS	THAD guiada por CardioQ que aprimora o VS com líquidos <i>n</i> 21 (LR) ou HES 6% <i>n</i> 21	Tratamento padrão <i>n</i> 22	Complicações, tempo de internação	ECR

Tabela 1 (Continuação)

Estudo	Ano	Pacientes	Intervenção	Comparador	Resultados	Desenho do estudo
Jammer et al.	2010	Pacientes submetidos à cirurgia colorretal	THAD guiada por SvcO ₂ com líquidos n 121	Tratamento padrão n 120	Complicações	ECR
Van der Linden et al.	2010	Pacientes ASA II-III submetidos a <i>by-pass</i> arterial em membro inferior	THAD guiada por Flotrac que mantém IC > 2,5 mL/min/m ² e PVC < 15 mmHg com líquidos e inotrópicos. Anestesia com sevoflurano n 20	Tratamento padrão guiado por PAM e PVC n 17	Parâmetros hemodinâmicos, complicações, tempo de internação	ECR
Forget et al.	2010	Pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte	THAD guiada por Masimo que aprimora PVI com líquidos e vasopressores n 41	Tratamento padrão n 41	Quantidade de líquido administrado, níveis de lactato, complicações, tempo de internação, mortalidade	ECR
Mayer et al.	2010	Pacientes de alto risco submetidos à cirurgia abdominal de grande porte	THAD guiada por Flotrac que mantém IC > 2,5 mL/min/m ² com líquidos, inotrópicos e vasopressores n 30	Tratamento padrão (restritivo) n 30	Tempo de internação, complicações	ECR
Benes et al.	2010	Pacientes de alto risco (ASA III-IV) submetidos à cirurgia abdominal de grande porte	THAD guiada por Flotrac que aprimora PVI com líquidos e vasopressores n 60	Tratamento padrão n 60	Complicações, tempo de internação, tempo em UTI, mortalidade	ECR
Cecconi et al.	2011	Pacientes submetidos à artroplastia de quadril. Anestesia regional	THAD guiada por Flotrac que aprimora VS e IFO > 600 mL/min/m ² com líquidos, inotrópicos e vasopressores n 20	Tratamento padrão n 20	Quantidade de líquido administrado, uso de vasoativos, complicações, tempo de internação	ECR
Challand et al.	2012	Pacientes submetidos à cirurgia colorretal com protocolo ERAS. Todos os pacientes	THAD guiada por CardioQ que aprimora VS com líquidos n 89	Tratamento padrão n 90	Tempo de internação, readmissão, complicações	ECR
Brandstrup et al.	2012	Pacientes ASA I-III submetidos à cirurgia colorretal	THAD guiada por CardioQ que aprimora VS com líquidos n 71	Tratamento padrão. Zero equilíbrio n 79	Complicações, tempo de internação	ECR

Tabela 1 (Continuação)

Estudo	Ano	Pacientes	Intervenção	Comparador	Resultados	Desenho do estudo
Bartha et al.	2013	Pacientes com mais de 70 anos submetidos à artroplastia de quadril com protocolo ERAS	THAD guiada por LiDCO Plus que aprimora VS e IFO > 600 mL/min/m ² com líquidos e inotrópicos <i>n</i> 74	Tratamento padrão <i>n</i> 75	Complicações, quantidade de líquido administrado, resposta hemodinâmica, tempo de internação	ECR
Zhang et al.	2013	Pacientes ASA I-II submetidos à cirurgia gastrointestinal	THAD guiada por VPP com líquidos: LR <i>n</i> 20; e HES 6% <i>n</i> 20	Tratamento padrão <i>n</i> 20	Tempo de internação parâmetros da função intestinal, complicações, parâmetros hemodinâmicos	ECR
Salzwedel et al.	2013	Pacientes ASA II-III submetidos à cirurgia abdominal de grande porte	THAD guiada por ProAQT que mantém IC > 2,5 mL/min/m ² com líquidos, inotrópicos e vasopressores <i>n</i> 79	Tratamento padrão <i>n</i> 81	Complicações, tempo de internação	ECR
Scheeren et al.	2013	ASA III-IV submetidos à cirurgia abdominal de grande porte	THAD guiada por Flotrac que aprimora VS e VVS com líquidos <i>n</i> 26	Tratamento padrão <i>n</i> 26	Complicações, escore SOFA, internação em UTI, mortalidade	ECR
Zhang et al.	2013	ASA I-II submetidos à lobectomia	THAD guiada por Flotrac que aprimora VVS e mantendo IC > 2,5 mL/min/m ² com líquidos inotrópicos <i>n</i> 30	Tratamento padrão <i>n</i> 30	Tempo de internação, complicações	ECR
Forget et al.	2013	Pacientes de risco baixo e moderado submetidos à cirurgia colorretal com protocolo ERAS	THAD guiada por Masimo que aprimora PVI com líquidos (PVI < 13) <i>n</i> 10	Tratamento padrão <i>n</i> 11	Quantidade de líquido administrado, complicações, mortalidade, tempo de internação	ECR
Zakhaleva et al.	2013	Pacientes submetidos à cirurgia colorretal com protocolo ERAS	THAD guiada por CardioQ que aprimora VS e TFc com líquidos <i>n</i> 32	Tratamento padrão <i>n</i> 40	Tempo de cirurgia, quantidade de líquido administrado, recuperação da função intestinal, complicações, tempo de internação, mortalidade	ECR
Srinivasa et al.	2013	Pacientes ASA I-III submetidos à cirurgia colorretal sem protocolo ERAS	THAD guiada por CardioQ que aprimora VS e TFc com líquidos <i>n</i> 37	Tratamento padrão <i>n</i> 37	Parâmetros hemodinâmicos, complicações	ECR

Tabela 1 (Continuação)

Estudo	Ano	Pacientes	Intervenção	Comparador	Resultados	Desenho do estudo
McKenny et al.	2013	Pacientes submetidos à cirurgia ginecológica de grande porte	THAD guiada por CardioQ que aprimora VS e Tfc com líquidos n 51	Tratamento padrão n 50	Complicações, tempo de internação	ECR
Zheng et al.	2013	Pacientes idosos de alto risco submetidos à cirurgia abdominal	THAD guiada por Flotrac que mantém IC > 2,5 mL/min/m ² com líquidos e vasopressores n 30	Tratamento padrão n 30	Complicações cardiovasculares, parâmetros da função intestinal, tempo em UTI, tempo de internação	ECR
Peng et al.	2014	Pacientes adultos submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte	THAD guiada por Flotrac para manter VVS < 10 ou <14% em pronação n 40	Tratamento padrão n 40	Funções dos órgãos esplâncnicos, complicações pós-operatórias	ECR

ASA, Sociedade Americana de Anestesiologistas; ΔPP, incremento de pressão de pulso; ECR, estudo controlado randômico; ERAS, recuperação melhorada após a cirurgia; ERO₂, índice de extração de oxigênio; HES, hidroxietilamido; IC, índice cardíaco; IFO, índice de fornecimento de oxigênio; LR, lactato de Ringer; PP, pressão de pulso; PVC, pressão venosa central; PVI, índice de variação em pletismografia; SV, volume sistólico; SvCO₂, saturação venosa central de oxigênio; Tfc, tempo de fluxo corrigido; THAD, terapia hemodinâmica alvo-dirigida; VPPV, variação da pressão de pulso; VSI, volume sistólico indexado; VVS, variação do volume sistólico.

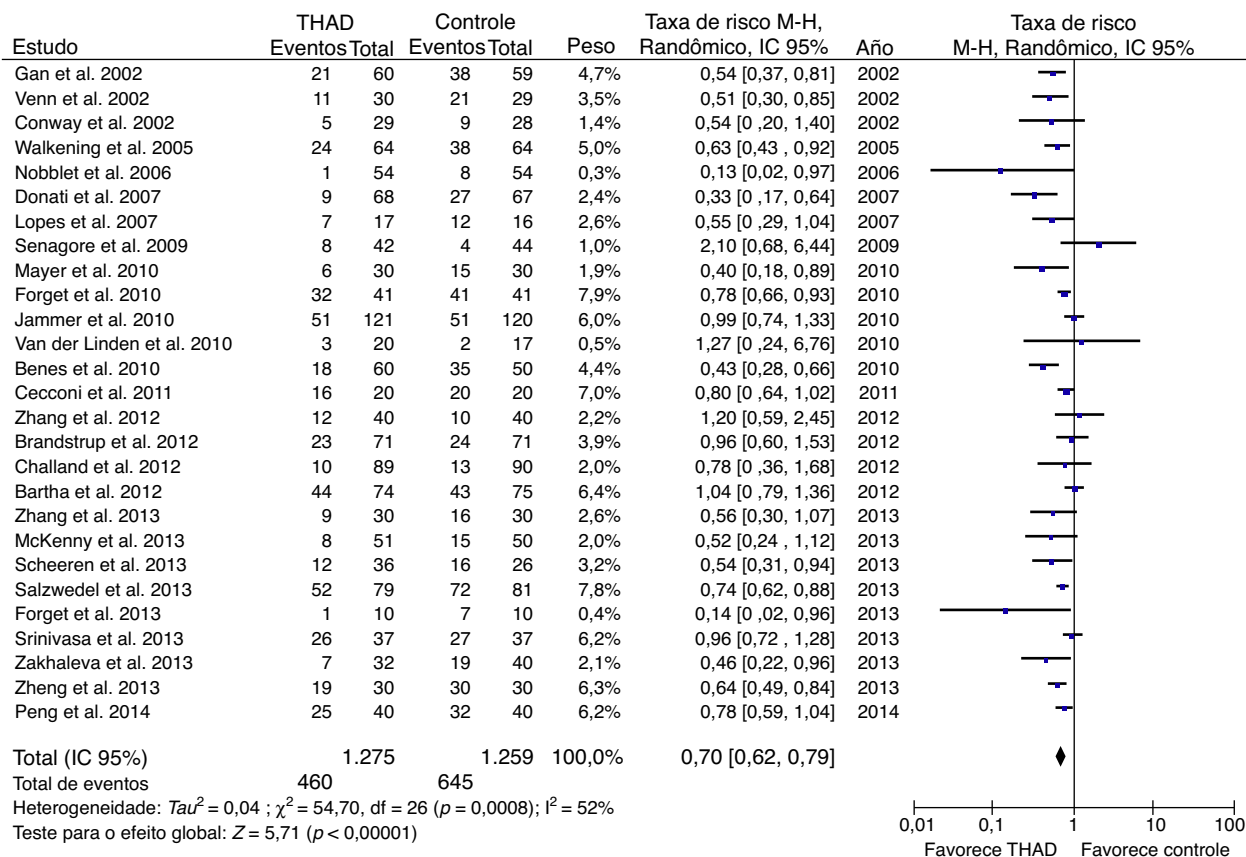


Figura 4 Efeito da THAD no grupo protocolo vs. grupo controle sobre as complicações gerais.

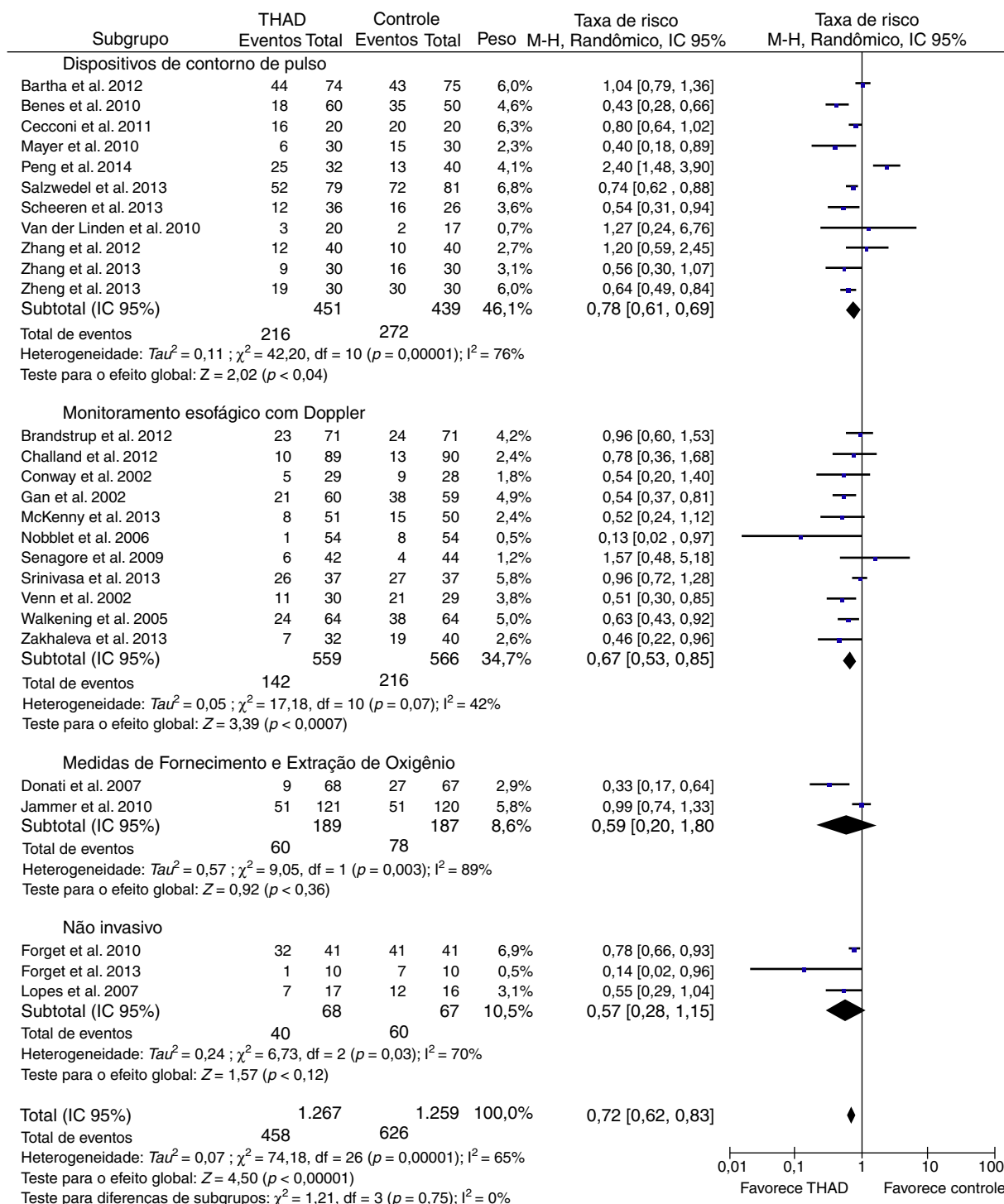


Figura 5 Efeito da THAD no grupo protocolo vs. grupo controle sobre as complicações gerais agrupadas por monitor. Dispositivos de contorno de pulso: Vigileo/Flotrac®, ProAQT e LiDCO Plus®. Não invasivo: CNAP® PPV e Masimo®.

4. Complicações por meta hemodinâmica

Uma redução das complicações foi associada ao uso da THAD nos seguintes subgrupos: maximização do VS (RR: 0,73, IC 95%: 0,61-0,89, $p < 0,001$), subgrupo capacidade de resposta pré-carga (RR: 0,73, IC 95%: 0,59-0,95), $p < 0,001$) e com IC-alvo, IC $> 2,5$ mL/min/m² (RR: 0,58, IC 95%: 0,44-0,76, $p < 0,001$), enquanto no subgrupo que usou métodos de mensurações de fornecimento e

extração de oxigênio nenhuma diminuição significativa foi observada (fig. 7).

Mortalidade

Não foram descobertas diferenças significativas em relação à mortalidade (RR: 0,76 IC 95%: 0,45-1,28, $p = 0,30$) (fig. 8).

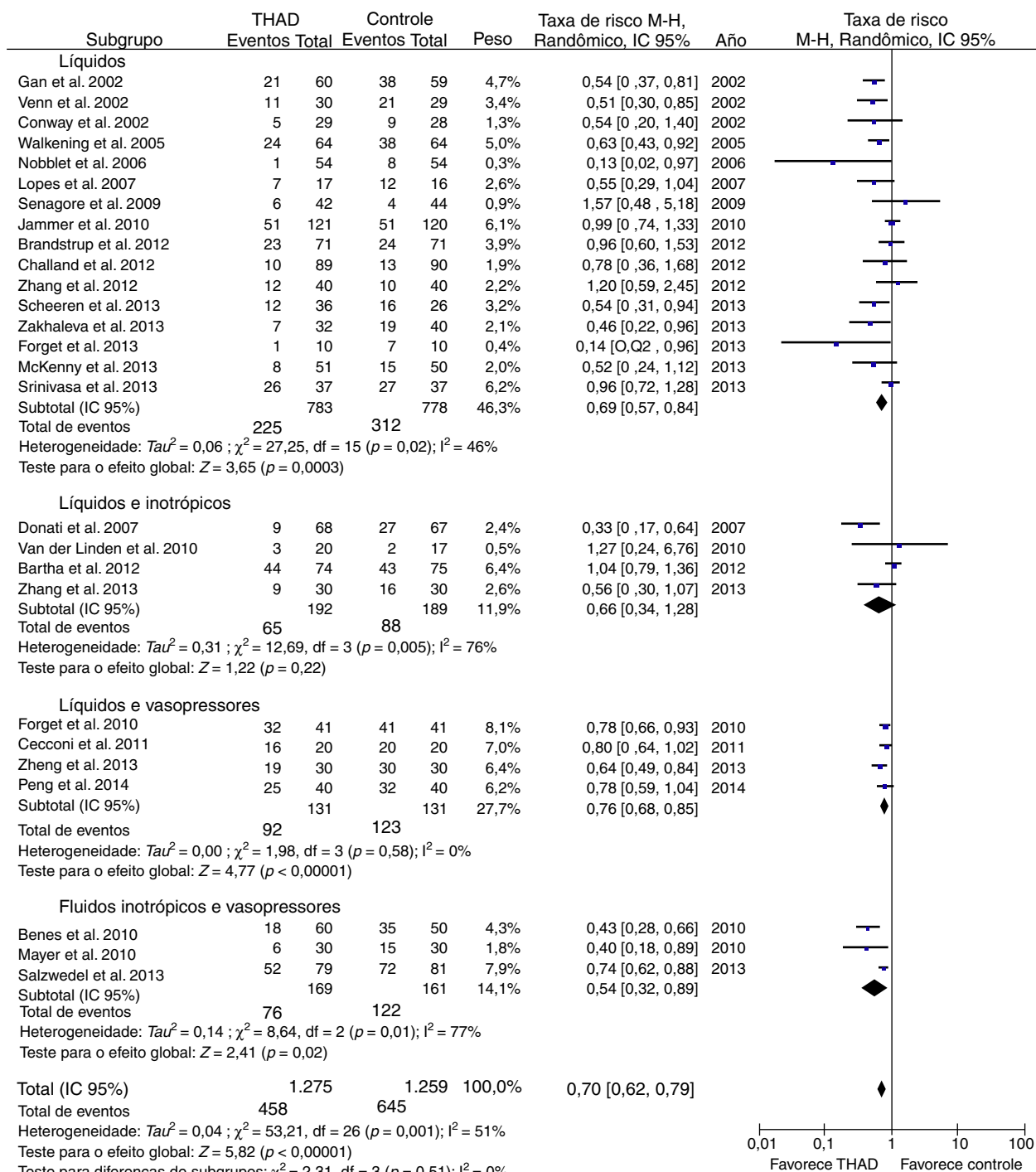


Figura 6 Efeito da THAD no grupo protocolo vs. grupo controle sobre as complicações gerais agrupados por terapia.

Análise de sensibilidade, avaliação do risco de viés entre estudos e viés de publicação

Alterações nos resultados em relação a complicações ([RR: (IC 95%) 0,71 (0,61-0,82), $p < 0,01$]) ou mortalidade ([RR: (IC 95%) 0,77 (0,42-1,40), $p = 0,39$]) não foram observadas quando a análise foi restrita aos estudos que não apresentaram viés de alocação ou quando a análise

foi restrita aos estudos que não apresentaram viés de alocação e/ou randomização nos resultados em relação a complicações [RR (IC 95%) 0,69 (0,59-0,81), $p < 0,01$] e mortalidade ([RR (IC 95%) 0,95 (0,45-1,85), $p = 0,87$]). Por outro lado, uma análise do grupo pré-especificado foi feita e descrita acima. Um gráfico de dispersão em funil foi elaborado para a comparação de desfecho primário para explorar a

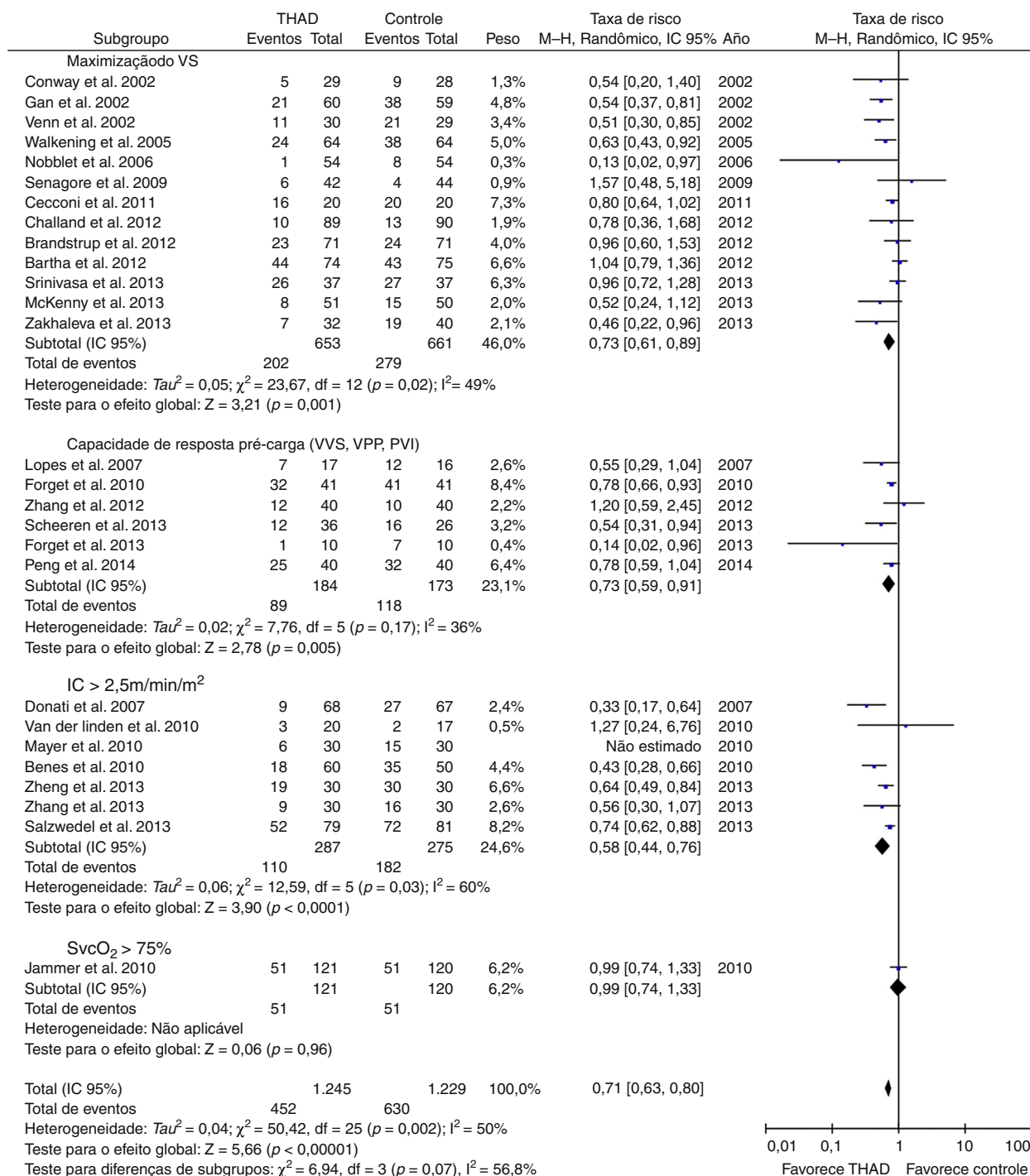


Figura 7 Efeito da THAD no grupo protocolo vs. grupo controle sobre as complicações gerais agrupados pelo objetivo hemodinâmico. (VS: volume sistólico; IC: índice cardíaco; VVS, variação do volume sistólico; VPP, variação da pressão de pulso; PVI®, Índice de Variabilidade de Pleth).

possibilidade de viés de publicação. A simetria do gráfico de dispersão em funil foi avaliada visualmente e não sugeriu viés de publicação (fig. 9).

Discussão

Muitos estudos relataram diferenças entre tecnologias, especialmente nas respostas a intervenções cirúrgicas

típicas, como a administração de líquidos e medicamentos vasoativos.³⁸ Os resultados obtidos com um tipo de monitoração não podem ser extrapolados para aqueles obtidos com outros monitores.³⁹ Os ECRs que usaram monitores não invasivos foram limitados tanto no número de pacientes estudados quanto na qualidade metodológica. O modo como as técnicas de monitoração do débito cardíaco minimamente invasivas podem ser usadas para orientar o manejo

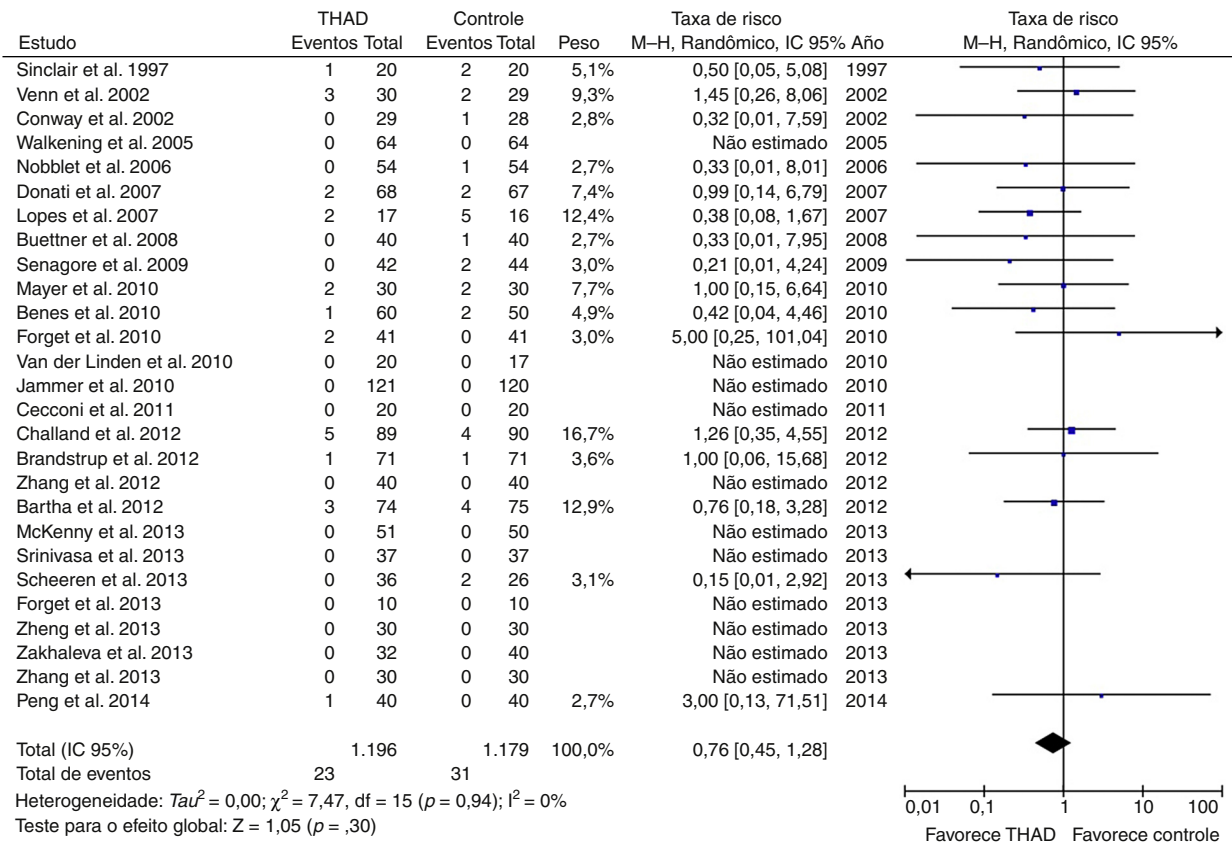


Figura 8 Efeito da THAD no grupo protocolo vs. grupo controle quanto à mortalidade.

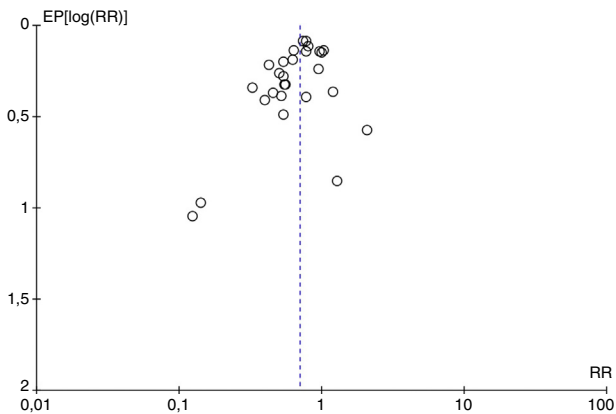


Figura 9 Gráfico de dispersão em funil dos estudos publicados quanto ao desfecho primário. A medida de precisão usada é o erro padrão (EP) da logRR.

individualizado de líquidos⁴⁰ precisa ser apoiado por estudos de validação que adiram às considerações metodológicas propostas,⁴¹ bem como por estudos de resultados clínicos em larga escala.

Há alguma evidência de que as estratégias de maximização do VS pode ser prejudicial em pacientes aerobicamente aptos e levar à sobrecarga do volume²⁵ e evidências recentes sugerem que essa meta não fornece os benefícios anteriormente descritos.⁴²

No entanto, os resultados de nossa metanálise mostram que essa meta hemodinâmica permanece válida. O uso de

parâmetros dinâmicos de resposta ao volume pode diminuir o risco de sobrecarga do volume. Um IC > 2,5 mL/min/m² como meta hemodinâmica dentro de algoritmos em que os líquidos, vasopressores e inotrópicos são usados evita o risco de hipotensão devido à diminuição do tônus vasomotor. O uso de inotrópicos aumenta o DC em situações nas quais o paciente não responde ao volume e não apresenta um tônus vasomotor. O suporte inotrópico com dobutamina pode resultar em alterações no fluxo microvascular relacionadas aos efeitos diretos sobre a microcirculação, bem como no DC global.⁴³ Com exceção da SvcO₂, que foi avaliada em apenas um ECR¹⁹ e não foi associada a resultados melhores, essa metanálise não conseguiu detectar diferenças significativas entre os subgrupos. Portanto, parece razoável adaptar a THAD ao paciente, tipo de cirurgia, bem como a sua duração,⁴⁴ como recomendado pelas diretrizes recentes da Sociedade Europeia de Anestesiologia.⁴⁵ Um estudo observacional multicêntrico de pacientes submetidos à cirurgia intra-abdominal descobriu que uma baixa SvcO₂ estava associada ao aumento do risco de complicações no pós-operatório de cirurgia de alto risco. Nesse estudo, o valor ideal da média de SvcO₂ para discriminar entre pacientes que desenvolveram ou não complicações foi de 73% (sensibilidade de 72%, especificidade de 61%).⁴⁶ Uma das principais limitações da oximetria venosa é que, como um marcador global do equilíbrio oferta-demanda, ela não reflete a má perfusão específica do órgão. Grandes estudos randômicos e controlados são necessários para comprovar se o monitoramento da SvcO₂ melhora os resultados em pacientes cirúrgicos.

Ao contrário dos nossos resultados, uma recente metanálise mostrou um benefício significativo da THAD nos pacientes que recebem líquidos e inotrópicos para alcançar as metas supra fisiológicas para a oferta de oxigênio em pacientes de alto risco.⁴⁷

Essa metanálise não conseguiu demonstrar uma redução significativa na mortalidade. Há um número de razões para explicar por que o controle da mortalidade pode ter diminuído ao longo do tempo. Dentre elas: (1) um melhor atendimento, que diminui a mortalidade para pacientes semelhantes; (2) a consciência dos médicos, que aprendem com os primeiros estudos publicados e, portanto, derivam suas práticas em direção a grupos de menor risco; (3) o avanço da tecnologia, que se tornou menos invasiva e, portanto, adquiriu mais credibilidade.⁴⁸ Outra razão para isso pode ser que os estudos mais recentes não têm poder para avaliar a mortalidade; em estudos anteriores, a mortalidade era considerada o desfecho mais relevante, mas isso mudou para desfechos como “tempo de internação” e “morbidade” com grupos de pacientes de menor risco e, como resultado, apresentam baixa ou nenhuma mortalidade. No entanto, uma redução na mortalidade associada à THAD foi demonstrada em grupos de pacientes de risco extremamente alto (taxa de mortalidade na fase basal > 20%),⁴⁹ bem como com acompanhamento de longo prazo.⁵⁰

Ao contrário de metanálises anteriores, não incluímos estudos nos quais o CAP foi usado, pois esses estudos foram publicados há mais de 10 anos e não refletem a prática atual. A metanálise de Grocott et al.⁵¹ incluiu 31 estudos com 5.292 participantes. Os resultados são dominados por um único grande ECR com um peso de mais de 60% da população total na qual o CAP foi usado.⁵² A presente metanálise confirma que o uso de monitoração minimamente invasiva é eficaz e reduz as complicações no pós-operatório. As complicações pós-cirúrgicas têm um impacto dramático nos custos. A economia dos potenciais custos resultantes da THAD são substanciais⁵³ e parece ser custo-efetiva mesmo com efeito clínico moderado.⁵⁴ Particularmente, a tecnologia ODM tem sido considerada favoravelmente pelo Centro NHS para a compra com base em evidências nas Agências de Investigação de Saúde e Qualidade do Reino Unido e dos Estados Unidos.^{55,56}

Implicações da pesquisa

Mais estudos são necessários nos quais diferentes tipos de monitoração e diferentes tipos de algoritmos e terapias hemodinâmicas são comparados em pacientes com riscos diferentes para atingir as metas hemodinâmicas ideais. Além disso, o relato dos desfechos deve ser padronizado. A esse respeito, recomendações para a avaliação e padronização das complicações no perioperatório foram publicadas recentemente.⁵⁷ Em resumo, mais estudos são necessários para demonstrar uma redução significativa na mortalidade associada à THAD.

Deficiências nos estudos

O estudo de Mayer et al.²² está sob investigação por razões éticas, o manuscrito não foi retirado e continuava a fazer parte do registro científico no momento de nossa pesquisa

na literatura. Para verificar possíveis vieses em nossos resultados, os desfechos, tanto primários quanto secundários, foram reexaminados sem incluir o estudo conduzido por Mayer et al.²² e não foram encontradas diferenças.

Muitos estudos foram feitos em centro único e apenas um investigou mais de 100 pacientes por grupo.¹⁹ Diferenças na qualidade metodológica podem causar heterogeneidade. Estudos menores tendem a ser conduzidos e analisados com menos rigor metodológico do que os estudos maiores e os estudos de qualidade inferior também tendem a mostrar os efeitos maiores da intervenção.

A principal limitação de nossa análise é que as complicações gerais foram analisadas, independente da gravidade e seu impacto no tempo de internação e/ou mortalidade. Além disso, o uso de intervenções cirúrgicas diferentes, os diferentes sistemas de monitoração e algoritmos adicionam mais heterogeneidade à análise. Assim, a heterogeneidade do estudo pode reduzir a precisão da estimativa do efeito do tratamento e reduzir a generalização dos resultados desta metanálise.

A presente metanálise é baseada em estudos que descrevem a incidência de complicações no pós-operatório. É preciso reconhecer que o relato de complicações não é consistente e que as definições usadas podem ser diferentes em tipo, definição e importância entre os estudos, o que limita a aplicabilidade de alguns de nossos achados.

Além disso, e ao contrário de metanálise anterior, a presente metanálise fez uma análise global das complicações totais, sem conduzir uma análise específica de órgão^{47,58} ou estratificada por risco.⁴⁹ Apesar dessas limitações, os resultados são consistentes na maioria dos subgrupos analisados e mesmo quando a análise é restrita a estudos com maior qualidade.

Conclusões

Os resultados desta metanálise indicam que o uso da THAD no intraoperatório com monitoração minimamente invasiva diminui as complicações no pós-operatório em cirurgia não cardíaca, embora não tenha sido possível demonstrar uma redução significativa da taxa de mortalidade. O monitoramento da SvcO₂ não conseguiu diminuir a frequência de complicações.

Financiamento

Este estudo não teve financiamento. O EAR é um grupo colaborativo independente sem fins lucrativos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Aos profissionais da Biblioteca Profissional do Hospital Universitário Infanta Leonor, de Madri. Às Dras. Angela Campos, Susana González e Miriam de Nadal por sua inestimável contribuição na formação e interesse nessa área.

Referências

1. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, et al. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg.* 2006;203:865–77.
2. Story DA, Leslie K, Myles PS, et al. Complications and mortality in older surgical patients in Australia and New Zealand (the REASON study): a multicentre, prospective, observational study. *Anaesthesia.* 2010;65:1022–30.
3. Mythen MG, Webb AR. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med.* 1994;20:99–104.
4. Bland RD, Shoemaker WC. Probability of survival as a prognostic and severity of illness score in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 1985;13:91–5.
5. Pearse RM, Harrison DA, James P, et al. Identification of the high risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care.* 2006;10:R81.
6. Older P, Hall A. Clinical review: how to identify high-risk surgical patients. *Crit Care.* 2004;8:369–72.
7. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 2000;28:3396–404.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
9. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimization and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ.* 1997;315:909–12.
10. Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif MS, et al. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia.* 2002;57:845–9.
11. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology.* 2002;97:820–6.
12. Venn R, Steele A, Richardson P, et al. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth.* 2002;88:65–71.
13. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth.* 2005;95:634–42.
14. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, et al. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg.* 2006;93:1069–76.
15. Donati A, Loggi S, Preiser JC, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest.* 2007;132:1817–24.
16. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VOS, et al. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care.* 2007;11:R100.
17. Buettner M, Schummer W, Huettemann E, et al. Influence of systolic-pressure-variation guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport. *Br J Anaesth.* 2008;101:194–9.
18. Senagore A, Emery T, Luchtfeld M, et al. Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective randomized assessment of goal directed administration of balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1935–40.
19. Jammer I, Ulvik A, Erichsen C, et al. Does central venous oxygen saturation-directed fluid therapy affect postoperative morbidity after colorectal surgery? A randomized assessor-blinded controlled trial. *Anesthesiology.* 2011;113:1072–80.
20. Van Der Linden PJ, Dierick A, Wilmin S, et al. A randomized controlled trial comparing an intraoperative goal-directed strategy with routine clinical practice in patients undergoing peripheral arterial surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:788–93.
21. Forget P, Lois F, De KM. Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management. *Anesth Analg.* 2010;111:910–4.
22. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, et al. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care.* 2010;14:R18.
23. Benes J, Chytra I, Altmann P, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care.* 2010;14:R118.
24. Ceconi M, Fasano N, Langiano N, et al. Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia. *Crit Care.* 2011;15:R132.
25. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, et al. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *Br J Anaesth.* 2012;108:53–62.
26. Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, et al. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br J Anaesth.* 2012;109:191–9.
27. Bartha E, Arfwedson C, Imnell A, et al. Randomized controlled trial of goal-directed haemodynamic treatment in patients with proximal femoral fracture. *Br J Anaesth.* 2013;110:545–53.
28. Zhang J, Qiao H, He Z, et al. Intraoperative fluid management in open gastrointestinal surgery: goal-directed versus restrictive. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67:1149–55.
29. Salzwedel C, Puig J, Carstens A, et al. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care.* 2013;17:R191.
30. Scheeren TWL, Wiesenack C, Gerlach H, et al. Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: a prospective randomized multicentre study. *J Clin Monit Comput.* 2013;27:249–57.
31. Zhang J, Chen CQ, Lei XZ, et al. Goal-directed fluid optimization based on stroke volume variation and cardiac index during one-lung ventilation in patients undergoing thoracoscopy lobectomy operations: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68:1065–70.
32. Forget P, Lois F, Kartheuser A, et al. The concept of titration can be transposed to fluid management, but does it change the volumes? Randomised trial on pleth variability index during fast-track colonic surgery. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8:110–4.
33. Zakhaleva J, Tam J, Denoya PI, et al. The impact of intravenous fluid administration on complication rates in bowel surgery within an enhanced recovery protocol: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2013;15:892–9.
34. Srinivasa S, Taylor MH, Singh PP, et al. Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy. *Br J Surg.* 2013;100:66–74.
35. McKenny M, Conroy P, Wong A, et al. A randomised prospective trial of intra-operative oesophageal Doppler-guided fluid administration in major gynaecological surgery. *Anaesthesia.* 2013;68:1224–31.

36. Zheng H, Guo H, Ye JR, et al. Goal-directed fluid therapy in gastrointestinal surgery in older coronary heart disease patients: randomized trial. *World J Surg.* 2013;37:2820–9.
37. Peng K, Li J, Cheng H, et al. Goal-directed fluid therapy based on stroke volume variations improves fluid management and gastrointestinal perfusion in patients undergoing major orthopedic surgery. *Med Princ Pract.* 2014 [Epub ahead of print].
38. Meng L, Tran NP, Alexander BS, et al. The impact of phenylephrine, ephedrine, and increased preload on third-generation Vigileo–FloTrac and esophageal Doppler cardiac output measurements. *Anesth Analg.* 2011;113:751–7.
39. Feldheiser A, Hunsicker O, Krebbel H, et al. Oesophageal Doppler and calibrated pulse contour analysis are not interchangeable within a goal-directed haemodynamic algorithm in major gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2014 [Epub ahead of print].
40. Chikhani M, Moppett IK. Minimally invasive cardiac output monitoring: what evidence do we need. *Br J Anaesth.* 2011;106:451–3.
41. Critchley LA, Lee A, Ho AM. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesth Analg.* 2010;111:1180–92.
42. Srinivasa S, Lemanu DP, Singh PP, et al. Systematic review and meta-analysis of oesophageal Doppler-guided fluid management in colorectal surgery. *Br J Surg.* 2013;100:1701–8.
43. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, et al. Haemodynamic optimization improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care.* 2010;14:R151.
44. Della Rocca G, Ventrugno L, Tripi G, et al. Liberal or restricted fluid administration: are we ready for a proposal of a restricted intraoperative approach? *BMC Anesthesiol.* 2014;14:62.
45. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35:2383–431.
46. Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring. Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care.* 2006;10:R158.
47. Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, et al. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014;112:648–59.
48. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg.* 2011;112:1392–402.
49. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, et al. Clinical review: goal-directed therapy – what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care.* 2013;17:209–23.
50. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, et al. Grounds goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med.* 2010;36:1327–32.
51. Grocott MPW, Dushianthan A, Hamilton MA, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth.* 2013;111:535–48.
52. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary–artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med.* 2003;348:5–14.
53. Manecke G, Asemota A, Michard F. Tackling the economic burden of postsurgical complications: would perioperative goal-directed fluid therapy help? *Crit Care.* 2014;18:566.
54. Bartha E, Davidson T, Hommel A, et al. Cost-effectiveness analysis of goal-directed hemodynamic treatment of elderly hip fracture patients: before clinical research starts. *Anesthesiology.* 2012;117.
55. Mowatt G, Houston G, Hernandez R, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of oesophageal Doppler monitoring in critically ill and high-risk surgical patients. *Health Technol Assess.* 2009;13, iii–iv, ix–xii, 1–95.
56. Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment Program: esophageal Doppler ultrasound-based cardiac output monitoring for real-time therapeutic management of hospitalized patients; 2007. Disponivel em: <http://www.cms.gov/medicare-coveredatabase/details/technology-assessments-details.aspx?TAId=45>
57. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol.* 2014 [Epub ahead of print].
58. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, et al. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012;114:640–51.