

Fluidoterapia dirigida por metas em cirurgia abdominal de emergência: um ensaio multicêntrico randomizado

Anne A. Aaen^{1,*}, Anders W. Voldby², Nicolas Tempestade³, Jeppe Kildsig³, Egon G. Hansen⁴, Erik Zimmermann-Nielsen⁵, Kenneth M. Jensen⁶, Pernille Tibæk⁷, Anette Mortensen⁸, Ann M. M. Ø preencher⁴e Birgitte Brandstrup²

¹Departamento de Anestesia, Hospital Holbæk, Parte dos Hospitais Universitários de Copenhague, Holbaek, Dinamarca,²Departamento de Cirurgia, Hospital Holbæk, Parte dos Hospitais Universitários de Copenhague, Holbaek, Dinamarca,³Departamento de Cirurgia, Hospital Universitário Herlev, Herlev, Dinamarca,⁴Departamento de Anestesia, Hospital Universitário Herlev, Herlev, Dinamarca,⁵Departamento de Cirurgia, Hospital Universitário de Odense, Odense, Dinamarca,⁶Departamento de Anestesia, Hospital Universitário de Odense, Odense, Dinamarca,⁷Departamento de Cirurgia, Hospital Slagelse, Parte dos Hospitais Universitários de Copenhague, Slagelse, Zelândia, Dinamarca e⁸Departamento de Anestesia, Hospital Slagelse, Parte dos Hospitais Universitários de Copenhague, Slagelse, Zelândia, Dinamarca

* Autor correspondente. E-mails:aaaa@regionsjaelland.dk,anneaaa@hotmail.dk

Resumo

Fundo:Mais de 50% dos pacientes apresentam uma complicação grave após cirurgia gastrointestinal de emergência. A fluidoterapia intravenosa (iv) é uma parte do tratamento que salva vidas, mas faltam evidências para orientar qual estratégia de fluidos intravenosos resulta no melhor resultado. Nossa hipótese é que a fluidoterapia direcionada a objetivos durante a cirurgia (grupo GDT) reduz o risco de complicações maiores ou morte em pacientes submetidos a grandes cirurgias gastrointestinais de emergência em comparação com a fluidoterapia iv padrão (grupo DST).

Métodos:Em um estudo multicêntrico, randomizado, cego para avaliador, de dois braços, incluímos 312 pacientes adultos com obstrução ou perfuração gastrointestinal. Os pacientes do grupo GDT receberam fluido intravenoso até o volume sistólico próximo ao máximo. Os pacientes do grupo DST receberam fluido intravenoso seguindo as melhores práticas clínicas. A meta pós-operatória foi OeBalânco de fluidos de 2 L. O desfecho primário foi um composto de complicações maiores ou morte em 90 dias. Os desfechos secundários foram tempo em terapia intensiva, tempo em ventilador, tempo em diálise, internação hospitalar e complicações menores.

Resultados:Em uma análise modificada de intenção de tratar, não encontramos diferença no desfecho primário entre os grupos: 45 (30%) (grupo GDT) contra 39 (25%) (grupo DST) (razão de chances 1,24; Intervalo de confiança de 95%, 0,75e2,05; P<0,40). A permanência hospitalar foi maior no grupo GDT: mediana (intervalo interquartil), 7 (4e12) contra 6 dias (4e8,5) (P<0,04); nenhuma outra diferença foi encontrada.

Conclusão:Em comparação com a fluidoterapia intravenosa guiada por pressão (grupo STD), a fluidoterapia guiada por fluxo até o volume sistólico quase máximo (grupo GDT) não melhorou o resultado após a cirurgia para obstrução intestinal ou perfuração gastrointestinal, mas pode prolongar a internação hospitalar.

Registro de ensaio clínico:Número EudraCT 2015-000563-14; o Comitê de Ética Científica Dinamarquesa e a Agência Dinamarquesa de Proteção de Dados (REG-18-2015).

Palavras-chave:complicações; cirurgia gastrointestinal de emergência; fluidoterapia direcionada a objetivos; intraoperatório; ensaio clínico randomizado

Pontos-chave do editor

Fluidos intravenosos são usados para restaurar e repor a perda de fluidos durante cirurgias de grande porte. Uma estratégia direcionada ao fluxo com o objetivo de otimizar o volume sistólico pode melhorar a titulação individual da administração de fluidos intravenosos. Este estudo não observou nenhum benefício da otimização de fluidos direcionada por metas em pacientes submetidos à laparotomia de emergência.

Na Dinamarca, aproximadamente 4.500 pacientes (78 por 100.000 indivíduos) são submetidos a cirurgia gastrointestinal (GI) de emergência a cada ano.¹ O risco de complicações pós-operatórias ou morte após cirurgias gastrointestinais de emergência é alto, com complicações maiores de até 50%² e mortalidade geral em 30 dias cerca de 14%.^{3,6} Pacientes com perfuração intestinal ou obstrução intestinal sofrem frequentemente de hipovolemia combinada com desidratação e sepse. Assim, a fluidoterapia intravenosa (iv) é uma parte inerente do tratamento que salva vidas. A cirurgia é realizada poucas horas após a chegada ao hospital, o que deixa pouco tempo para otimização da circulação. Embora diversas melhorias no tratamento tenham sido introduzidas na última década, faltam ensaios clínicos randomizados que forneçam evidências de alta qualidade para orientar a fluidoterapia em cirurgias de emergência.^{7,8}

Estudos de pacientes cirúrgicos eletivos e estudos experimentais mostraram que uma estratégia de fluidos muito restritiva e uma estratégia de fluidos muito liberal são prejudiciais: uma administração de fluidos muito restritiva pode causar diminuição do fluxo sanguíneo e má cicatrização de feridas. O choque não tratado compromete a perfusão de órgãos vitais, colapso circulatório e morte. Quando a administração de fluidos intravenosos é muito liberal, aumenta o risco de complicações cardiopulmonares, edema pulmonar, arritmias cardíacas e dificuldade respiratória.⁹ Além disso, o excesso de líquidos pode levar a edema intestinal com má proliferação de colágeno, má cicatrização de feridas e risco de vazamento anastomótico.^{10,13} Com base nessas descobertas, a Society for Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) recomenda um balanço hídrico perioperatório positivo de não mais que 2,5 L.¹⁴ A fluidoterapia tradicional guiada por pressão (pressão arterial, pressão venosa central ou ambas) tem a capacidade de detectar hipovolemia, mas não de determinar o enchimento circulatório, momento em que as infusões de fluidos devem ser interrompidas. A fluidoterapia guiada por fluxo, no entanto, tem o potencial de detectar hipovolemia e determinar quando o líquido adicional não aumenta mais o volume sistólico (VS) e, portanto, em que ponto a administração de líquidos deve ser interrompida: vasopressores devem ser adicionados se a pressão arterial permanecer baixa .

O objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que a administração de fluidos intravenosos guiada por VS, com o objetivo de tratar a hipovolemia e evitar a sobrecarga de fluidos, poderia reduzir um composto de complicações pós-operatórias e morte, em comparação com um protocolo padrão de fluidos, em pacientes submetidos a cirurgia de emergência para intestino, obstrução ou perfuração gastrointestinal.

Métodos

Ética e registro

O Comitê Dinamarquês de Ética Científica e a Agência Dinamarquesa de Proteção de Dados (REG-18-2015) aprovaram o protocolo. O

O estudo foi classificado como ensaio de medicamento pela Agência Dinamarquesa de Medicamentos e registrado no EudraCT (2015-000563-14). O relato do ensaio segue as diretrizes dos Padrões Consolidados de Relatórios de Ensaios (CONSORT).¹⁵

População do estudo

Incluímos pacientes adultos (-18 anos) com necessidade de cirurgia de emergência para doença obstrutiva intestinal ou perfuração gastrointestinal, verificada por tomografia computadorizada. A presença de um anestesista treinado no protocolo foi obrigatória para inclusão. Foram excluídos pacientes moribundos (pontuação ASA 5), pacientes com câncer terminal que necessitavam de cirurgia paliativa, pacientes submetidos a cirurgia nos últimos 30 dias, incluindo perfuração iatrogênica, pacientes recebendo terapia renal substitutiva regular, pacientes incapazes de dar consentimento informado e mulheres grávidas.

Os pacientes foram selecionados para inclusão em cinco hospitais localizados em três regiões da Dinamarca: Hospital Herlev, Hospital Holbaek, Hospital Odense, Hospital Slagelse e Hospital Svendborg.

O investigador local informou minuciosamente os pacientes elegíveis antes da cirurgia, tanto oralmente quanto por escrito, sobre o estudo. Os pacientes assinaram um termo de consentimento para participar do estudo. O comitê de ética aceitou o desvio do horário habitual de consideração (24 horas) e aceitou o consentimento no mesmo dia. Além disso, perguntamos aos pacientes se queriam saber o resultado do estudo.

Randomização

Os pacientes foram alocados aleatoriamente, individualmente, para um grupo de fluidoterapia guiada por fluxo (grupo GDT) ou um grupo de fluidoterapia guiada por pressão (grupo DST). Os pacientes foram randomizados utilizando o sistema de computador on-line 'OPENrandomize'. 'OPEN-randomize' também gerou a sequência de randomização e, para garantir distribuição igual entre os grupos, estratificou a randomização para cada hospital participante e para o diagnóstico de obstrução ou perfuração GI.

Intervenção

O protocolo do ensaio foi publicado anteriormente.¹⁶ No grupo GDT, a fluidoterapia guiada por VS começou na indução da anestesia e continuou até o final da cirurgia (Figura 1). SV foi monitorado com um EV1000®plataforma (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, EUA) através de uma linha arterial conectada a um sensor FloTrac®. Albumina humana 5% foi infundida em bolus de 3 ml kg⁻¹até que o aumento do VS fosse inferior a 10%. A seguir, o fluxograma mostrado em Figura 1 foi seguido. Alterações na VS causadas por fatores externos como pneumoperitônio, alterações na posição corporal, alternância nas configurações do ventilador ou administração de vasopressores ou drogas inotrópicas não iniciaram a administração de fluidos, mas foram anotadas no arquivo de dados. Fluido de manutenção de 2 ml kg⁻¹h⁻¹ incluindo todos os medicamentos intravenosos (antibióticos, anestésicos, etc.) substituíram a transpiração e o débito urinário. Nos casos de hipotensão apesar do VS otimizado, foram administrados vasopressores para manter a PAM acima de 65 mmHg.

No grupo de DST, foi administrado fluido intravenoso para garantir a PAM > 65 mm Hg e diurese >0,5 ml kg⁻¹h⁻¹. Em casos de hipotensão apesar da administração relevante de líquidos, vasopressores

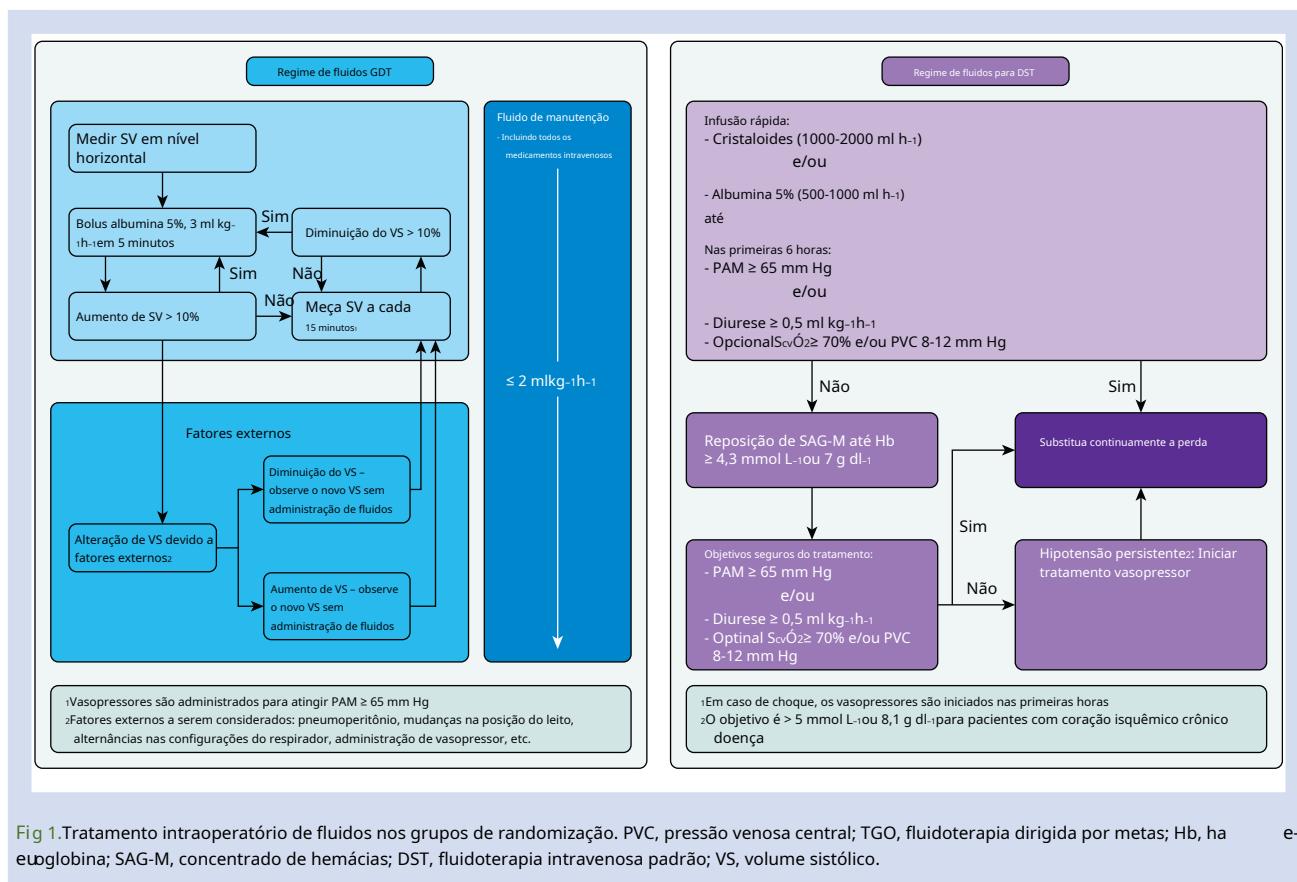


Fig 1. Tratamento intraoperatório de fluidos nos grupos de randomização. PVC, pressão venosa central; TGO, fluidoterapia dirigida por metas; Hb, haemoglobina; SAG-M, concentrado de hemácias; DST, fluidoterapia intravenosa padrão; VS, volume sistólico.

e-

foram administrados para manter a PAM >65 mm Hg. Este algoritmo foi utilizado no estudo de perfuração de úlcera péptica (PULP).¹

Em ambos os grupos, a perda sanguínea foi estimada a partir do conteúdo dos recipientes de sucção e da diferença de peso dos curativos. Em caso de grandes perdas de sangue, foram administrados fluidos ou hemoderivados extras, a critério do anestesiista, até uma meta de Hb -4,3 mmol L⁻¹ ou 7 g dl⁻¹(5,0 mmol L⁻¹ ou 8,1 g dl⁻¹em pacientes com doença cardíaca isquêmica crônica).

Tratamento pós-operatório

Em ambos os grupos GDT e DST, um pós-operatório 0e0 equilíbrio de 2 L foi direcionado. No grupo GDT, um equilíbrio hídrico acima de 2 L ou um aumento de peso corporal superior a 2 kg foi tratado com furosemida. A administração de furosemida não foi protocolizada no grupo DST.

Para evitar o risco de insuficiência renal, visamos uma diurese em > 0,5 ml kg⁻¹·h⁻¹pós-operatório.

Em caso de perdas patológicas de fluidos na enfermaria cirúrgica (drenos, aspiração, estoma de alto débito, etc.), os pacientes receberam fluido intravenoso semelhante ao volume e composição eletrolítica do fluido perdido. Os pacientes de ambos os grupos foram pesados diariamente e a perda e administração de líquidos foram registradas até que os pacientes conseguissem comer e beber suficientemente, recebessem alta ou até o sétimo dia de pós-operatório. Todos os pacientes foram autorizados a beber livremente o mais rápido possível após a cirurgia. Se um paciente necessitasse de uma reoperação, o tratamento alocado era interrompido e o paciente era tratado de acordo com o padrão de atendimento.

Tratamentos adicionais

O método anestésico e os medicamentos utilizados seguiram as diretrizes padrão em ambos os grupos.¹⁶Um cateter arterial foi colocado para monitorar continuamente a pressão arterial e fornecer sangue arterial para análise durante o procedimento cirúrgico.

Os pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica não receberam analgesia peridural de rotina, mas se a cirurgia fosse convertida de laparoscópica para aberta, um cateter peridural era oferecido no pós-operatório. Os pacientes submetidos à laparotomia receberam analgesia peridural pré ou pós-operatória. Analgesia pós-operatória oral ou intravenosa e antieméticos foram oferecidos em ambos os grupos de acordo com as diretrizes nacionais.

Todos os pacientes (exceto aqueles que foram diretamente para a UTI) foram para a SRPA e lá permaneceram por 2e24 horas antes da transferência para as enfermarias.

Todos os pacientes receberam profilaxia para trombose (heparina de baixo peso molecular, meias de compressão ou ambos) tanto no intraoperatório quanto no pós-operatório, e antibióticos foram administrados de acordo com as diretrizes e a critério do cirurgião.

Medidas de resultado

As definições para as medidas de resultados originam-se de ensaios anteriores de Brandstrup e colegas.^{13,17}

O desfecho primário foi uma combinação de complicações maiores e morte dentro de 90 dias de pós-operatório, incluindo: reoperações não planejadas, complicações hemorrágicas com risco de vida, eventos tromboembólicos com risco de vida, necessidade de

ventilação mecânica (incluindo ventilação não invasiva), parada cardíaca (sobreviveu), incluindo arritmia ventricular e insuficiência renal que requer diálise.

Os desfechos secundários foram complicações menores definidas no artigo do protocolo¹⁶ como uma complicações com necessidade de tratamento médico ou cirúrgico (ver *Tabela Suplementar S1*), tempo em terapia intensiva, tempo com suporte respiratório mecânico, tempo em diálise e tempo de internação hospitalar (LoS).

Todos os resultados não cegos foram registrados de maneira prospectiva sistemática.

Os dados pré-operatórios, intraoperatórios e pós-operatórios foram coletados em formulários de relato de caso pelo investigador local, que registrou todas as complicações até 30 dias de pós-operatório. Além disso, foram registradas complicações maiores e óbito aos 90 dias de pós-operatório. Após a alta, o investigador local revisou o prontuário médico e contatou os pacientes por telefone se o paciente estivesse vivo.

Além das medidas de resultados, planejamos duas análises de subgrupos para explorar as seguintes hipóteses:

Em pacientes submetidos a cirurgia de emergência por obstrução ou perfuração GI

1. A hipovolemia e a sobrecarga de fluidos podem comprometer a função cardíaca e pulmonar, resultando nas seguintes complicações pós-operatórias: arritmia, enfarte do miocárdio, pneumonia, congestão pulmonar, exsudação pleural, edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo e acontecimentos tromboembólicos.
2. A hipovolemia e a sobrecarga de líquidos podem causar complicações relacionadas com a cicatrização e infecção dos tecidos: infecção superficial ou profunda da ferida, deiscência superficial ou profunda da ferida, extravasamento da anastomose e separação do estoma da pele.

Implementação

As unidades de Boas Práticas Clínicas avaliaram o estudo. A inscrição dos pacientes foi realizada por um investigador local que era cirurgião ou anestesista treinado no processo. A adesão ao protocolo foi garantida na sala de operação e na sala de recuperação por um anestesista treinado no protocolo. Na enfermaria, um investigador local (cirurgião) treinado no protocolo supervisionou a administração de fluidos intravenosos e registrou as complicações. Todos os investigadores foram regularmente educados no monitoramento e tratamento dos pacientes de acordo com o protocolo.

Reações anafiláticas agudas, PeNa >155mmol·L⁻¹, mielinólise pontina central ou convulsões foram notificados à Agência Dinamarquesa de Medicamentos.

Cegagem

Não foi possível cegar a fluidoterapia aplicada aos grupos. A avaliação do desfecho primário foi ocultada da seguinte forma: os prontuários dos pacientes foram ocultados quanto à identidade, randomização e todas as informações sobre a fluidoterapia fornecida, equilíbrio de fluidos e medidas de peso corporal. Avaliadores cegos revisaram os prontuários e registraram as complicações pós-operatórias. Nenhum avaliador revisou os arquivos do seu próprio centro. Casos de discordância com os dados não cegos foram resolvidos por outro revisor cego.

Tamanho da amostra

Bancos de dados clínicos nacionais mostraram risco de mortalidade de 18,2% após cirurgia de úlcera perfurada e de 15,7% após cirurgia colônica de emergência.¹⁶ O risco de uma complicações importante nesta população de obstrução intestinal e perfuração intestinal era desconhecido. Estimamos que pelo menos 25% dos pacientes sofreriam uma complicações grave ou morreriam. Com base nesses números, calculamos que seriam necessários 149 pacientes em cada grupo para detectar uma redução no desfecho primário composto de 25% para 12,5% com poder de 80% e nível de significância de 5%. Como é improvável que a variância siga uma distribuição normal, aumentamos o número para 155 pacientes em cada grupo, ou 310 pacientes. Não realizamos nenhuma análise intermediária.

Estatísticas

O protocolo ditou um plano de análise: primeiro foi analisado o desfecho primário, seguido do desfecho secundário e depois os demais parâmetros.

Todos os dados foram testados quanto à normalidade e variâncias normais e testes paramétricos ou não paramétricos foram utilizados conforme apropriado. O teste exato de Fisher foi utilizado para análise dos dados binomiais. Estudant-teste ou ManneWhitneyVOCÊ-O teste foi usado para analisar dados contínuos conforme apropriado. Calculamos o odds ratio (OR) quando relevante. Kaplan-Meier complementaram as análises de mortalidade e LoS. Todos os testes foram bicaudais e um valor de P<0,05 aceito como significativo. Usamos o RStudio¹⁸ (2019-07-05) para a análise. Não faltaram dados para os desfechos primários ou secundários. A imputação múltipla não foi utilizada.

Resultados

Um total de 312 pacientes foram incluídos no estudo entre agosto de 2015 e agosto de 2018: 154 pacientes no grupo GDT e 158 no grupo DST (*Figura 2*). O acompanhamento foi realizado entre novembro de 2015 e novembro de 2018. Cinco pacientes não foram submetidos a cirurgia e três pacientes retiraram o consentimento após a randomização, mas antes da cirurgia, restando 304 pacientes para análise em uma análise modificada de intenção de tratar: 151 pacientes no GDT grupo e 153 pacientes no grupo DST.

Durante o estudo, três pacientes retiraram o consentimento no pós-operatório, mas permitiram o uso de seus dados até o final do acompanhamento. Foi encontrada violação do protocolo em quatro pacientes incluídos na análise: dois não receberam a intervenção conforme planejado e dois pacientes foram incluídos apesar de terem sido submetidos à cirurgia há 30 dias.

Pacientes

As características basais dos pacientes foram semelhantes entre os grupos (*tabela 1*). A idade mediana geral foi de 70 anos (intervalo interquartil [IQR], 59e79). Mais alguns pacientes eram do sexo feminino (55%) e a mediana do escore ASA foi 2. A média geral do escore de sepse foi 0,8. A maioria (66%) foi operada para obstrução do intestino delgado.

Fluidoterapia

No 'dia da cirurgia', a administração de líquidos foi significativamente menor no grupo TGO do que no grupo DST, mediana (IQR): 3.130 ml (2.350e4770 ml) contra 3.984 ml (2.668e5659ml) (P<0,0014). Isto é explicado pelo menor volume dado

intraoperatório ao grupo GDT, mediana (IQR): 1471 ml (1107e2112ml) contra 1952 ml (1478e2782 ml) ($P<0,001$). No grupo GDT, a maior parte do líquido era albumina humana, mediana (IQR): 500 ml (300e890ml) contra 0 ml (0e500 ml) ($P<0,001$; [mesa 2](#)). Não observamos diferenças no volume de líquidos pós-operatórios administrados na sala de recuperação, na UTI ou nas enfermarias ([mesa 2](#)). O número de episódios hipotensivos (PAM <50 mmHg) e a dose de substâncias vasopressoras administradas foram semelhantes entre os grupos. As pressões arteriais e frequências cardíacas pré e intraoperatórias são mostradas em [Figura Suplementar S1](#).

Resultado primário

O número de pacientes que atingiram o desfecho primário aos 90 dias de pós-operatório (avaliação cega) foi de 45 no grupo TGO e 39 no grupo DST (OR 1,24; IC 95%, 0,75e2,05; $P=0,40$) ([Tabela 3](#)).

A mortalidade geral em 90 dias foi de 44 (14%), sem diferença entre o grupo TGO (24 [16%]) e o grupo DST (20 [13%]) (OR 1,26; IC 95%, 0,66 e 2,39; $P=0,50$). O

curvas de sobrevida (Figura 3) não mostram diferença significativa na probabilidade estimada de sobrevida entre os grupos de randomização ou entre os grupos de randomização divididos em obstrução intestinal ou perfuração GI. Os pacientes com perfuração apresentaram maior risco de morte em comparação com pacientes com obstrução intestinal, independentemente da randomização.

Resultados secundários

O LoS (do final da cirurgia até a alta) foi significativamente menor no grupo com DST, mediana (IQR): 7 dias (4e12) contra 6 dias (4e8,5) ($P=0,04$; [Tabela 3](#)). Nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada para dias em ventilação mecânica, dias em terapia intensiva ou dias em terapia renal substitutiva.

Eventos adversos

Um paciente do grupo GDT apresentou PeNa >155 mmol·L⁻¹ pós-operatório.

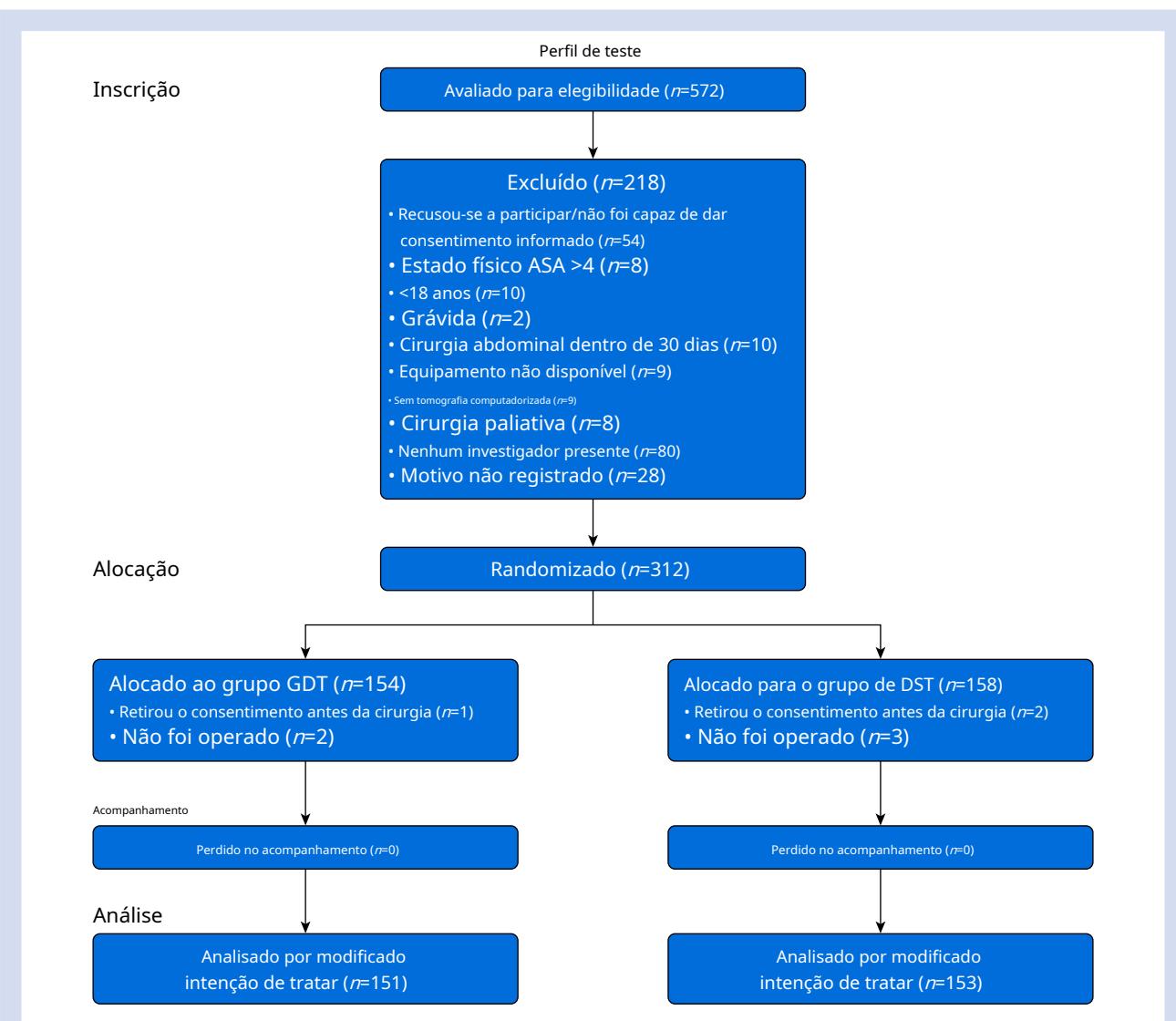


Figura 2. Perfil de teste. GDT, fluidoterapia dirigida por objetivos.

tabela 1 Dados demográficos e de referência.

	Grupo GDT (n=151)	Grupo de DST (n=153)
Idade, ano médio (IQR) Sexo, feminino/masculino, não. (%)	70 (59e79) 81 (54)/70 (46)	70 (59e78) 87 (57)/66 (43)
IMC, mediana (IQR)	24 (22e28)	24 (22e27)
Estado físico ASA, não. (%)		
1	13 (9)	26 (17)
2	71 (47)	74 (48)
3	58 (38)	47 (31)
4	9 (6)	6 (4)
Pontuação de sepse, não. (%):		
0	77 (51)	96 (63)
1	35 (23)	11 (7)
2	29 (19)	38 (25)
3	8 (5)	5 (3)
4	2 (1)	3 (2)
Infecção ativa pré-operatória*	14 (9)	11 (7)
Pontuação APACHE II, ^{sim} mediana (IQR)	15 (13e18)	15 (12e17)
Dados faltantes, não. (%)	2 (1)	3 (2)
Pacientes com comorbidades, não. (%) ^z		
Doença pulmonar obstrutiva crônica/asma	30 (20)	24 (16)
Doença cardíaca isquêmica	16 (11)	14 (9)
Hipertensão	72 (48)	45 (29)
Diabetes mellitus	21 (14)	10 (7)
Câncer, não. (%)		
Câncer ativo	12 (8)	9 (6)
Câncer disseminado	12 (8)	8 (5)
Câncer anterior	18 (12)	22 (14)
Apenas uma comorbidade, não. (%) Duas comorbidades, não. (%) Três ou mais comorbidades, não. (%) Limitações do tratamento, ^y não. (%) Patologia	42 (28) 44 (29) 52 (34) 5 (3)	52 (34) 31 (20) 40 (26) 7 (5)
Perfuração, não. (%)	35 (23)	38 (25)
Úlcera estomacal	6 (4)	8 (5)
Úlcera duodenal	5 (3)	8 (5)
Intestino delgado	5 (3)	4 (3)
Ruptura do cólon (relacionada ao tumor) Divertículo colônico	9 (6) 10 (7)	5 (3) 13 (9)
Obstrução, não. (%)	116 (77)	115 (75)
Intestino delgado	101 (67)	101 (66)
Vólvulo do ceco Outro cólon	3 (2) 12 (8)	2 (1) 12 (8)
Amostras de sangue pré-operatórias, mediana (IQR)		
Proteína C reativa, mg L ⁻¹	20 (3e88)	20 (3e104)
Sódio, mmol L ⁻¹	139 (134e141)	138 (135e140)
Creatinina, µmol L ⁻¹	77 (63e101)	77 (66e97)

IQR, intervalo interquartil; TGO, fluidoterapia dirigida por objetivos durante a cirurgia; DST, fluidoterapia intravenosa padrão; APACHE II, Fisiologia Aguda e Avaliação de Saúde Crônica II.

* Pacientes tratados para qualquer tipo de infecção (exceto o diagnóstico que leva à cirurgia).

^{sim}Fisiologia Aguda Idade Crônica Avaliação de Saúde, se possível medida no pré-operatório, caso contrário, imediatamente no pós-operatório.

^zUm paciente pode ter mais de uma comorbidade.

^yPacientes com ordem de tratamento limitada antes da cirurgia, incluindo nenhuma reanimação em caso de parada cardíaca.

Discussão

Este estudo é o primeiro ensaio randomizado a investigar os efeitos da otimização intraoperatória de fluidos guiada por VS seguida de fluidoterapia com equilíbrio zero em pacientes submetidos a cirurgia de emergência por obstrução intestinal ou perfuração GI. Não encontramos nenhum benefício do regime guiado por TGO em complicações maiores e morte após 90 dias de acompanhamento.

Os resultados de ensaios anteriores que investigaram a fluidoterapia administrada para otimizar a VS carecem de uniformidade e, em ensaios de cirurgia não cardíaca eletiva, o benefício de complicações pós-operatórias

não é convincente.^{19e21} Em 2014, dois ensaios de pacientes de alto risco submetidos a cirurgia gastrointestinal planejada, PeriOperative goal-directed thErapy in Major Abdominal Surgery (POEMAS),^{22e} Optimização do manejo cardiovascular perioperatório para melhorar o resultado cirúrgico (OPTIMISE),²³ não encontraram nenhum efeito positivo da fluidoterapia perioperatória guiada pelo débito cardíaco (guiada por fluxo) nas complicações pós-operatórias ou na LoS, em comparação com o tratamento padrão com fluidos (guiado por pressão). Nossa achado contrasta com outros estudos anteriores de pacientes submetidos a cirurgia gastrointestinal eletiva de grande porte, onde o perioperatório

mesa 2Dados intraoperatórios.

	Grupo GDT (n=151)	Grupo de DST (n=153)	Pvalor
Fluido iv intraoperatório, ml, mediana (IQR)			
Albumina	1471 (1107e2112)	1952 (1478e2782) 0	<0,001
Acetato de campainha	500 (300e890)	(0e500)	<0,001
Solução salina normal (NaCl 0,9%)	350 (50e700)	1000 (500e1500) 0	
Medicamento	0 (0e150)	(0e1000)	
Transfusão de sangue (n=16) Perda de sangue (n=119), ml, mediana (IQR) Diurese, ml, mediana (IQR)	300 (130e480) 573 (263e600) 150 (50e450) 130 (50e300)	400 (170e520) 300 (259e450) 180 (50e388) 200 (78e330)	0,099
Substâncias vasopressoras, dose em mg, mediana (IQR)			
Metaoxedrina (n=185)	0,7 (0,4e1,3)	0,8 (0,4e1,2)	
Efedrina (n=180)	20 (10e30)	20 (10e40)	
Norepinefrina (n=60)	0,27 (0,12e2,07)	0,34 (0,14e1,02)	
Dopamina (n=42)	0,60	0,10	
Atropina (n=41)/epinefrina (n=41) Pacientes com episódios hipotensivos,*não. (%) Pacientes incluídos entre 07h00soue 19h00PM	0/0 26 (17) 101	1/1,15 19 (12) 97	
Pacientes incluídos entre 19h00PME 07h00sou	51	55	
Tempo de operação, h, mediana (IQR) Tipo de operação, não. (%)	2,5 (1,70e3,43)	2,5 (1,85e3,15)	
Cirurgia aberta	110 (73)	96 (63)	
Cirurgia laparoscópica	30 (20)	36 (24)	
Laparoscopia convertida em cirurgia aberta	11 (7)	21 (14)	
Procedimento cirúrgico, não. (%)			
Sutura do estômago (gastrorrafia) Sutura do duodeno (duodenorrafia) Ressecção do intestino delgado	4 (3) 6 (4) 24 (16)	8 (5) 8 (5) 26 (17)	
Colectomia total	0	1 (1)	
Ressecção colônica do lado esquerdo (incluindo Hartmann)	13 (9)	10 (7)	
Ressecção colônica do lado direito	15 (10)	9 (6)	
Formação de estoma sem ressecção Lise de aderências	6 (4) 59 (39)	7 (5) 58 (37)	
Laparoscopia com drenagem Enterotomia com remoção do corpo estranho Correção de hérnia/ outros procedimentos	9 (6) 2 (1) 5 (3)/8 (5)	5 (3) 5 (3) 4 (3)/12 (8)	
Formação de uma anastomose, não. (%)	39 (26)	39 (26)	
Formação de estoma, não. (%)	30 (20)	19 (12)	
Fluido pós-operatório administrado (oral e iv), ml, mediana (IQR)			
Pós-operatório, restante do 'dia da cirurgia' Total no 'dia da cirurgia' ^{sim}	1638 (900e2785) 3130 (2350e4770)	1800 (978e3531) 3984 (2668e5659)	0,35 0,0014
1e7 dias na enfermaria cirúrgica (mediana, por dia) 1e7 dias de terapia intensiva (mediana, por dia) Dias com fluidos intravenosos, enfermaria cirúrgica	2038 (1463e2713) 3446 (2547e3880) 4 (2e7)	2099 (1240e2506) 3558 (2640e4766) 4 (2e6)	0,71 0,44
Pacientes recebendo furosemida uma vez ou mais 1e7 dias, não. (%)	45 (30)	39 (25)	

IIQ, intervalo interquartil; TGO, fluidoterapia dirigida por objetivos durante a cirurgia; DST, fluidoterapia intravenosa padrão.

* PAM abaixo de 50 mm Hg.

^{sim}Fluido intraoperatório e fluido administrado no resto do dia da cirurgia.

A GDT reduziu o risco de complicações pós-operatórias e encurtou o LoS.^{24,25} De acordo com isso, três estudos de coorte publicados com grupos históricos de controle de pacientes submetidos a cirurgia gastrointestinal de emergência mostraram um melhor resultado no grupo que incluiu fluidoterapia guiada por GDT. No entanto, a fluidoterapia guiada por TGO nesses estudos fazia parte de um pacote de cuidados e não foi investigada de forma independente.^{25e27} No entanto, esses resultados levaram à recomendação geral do uso de fluidoterapia guiada por GDT em cirurgias abdominais de emergência.

Descobrimos que os pacientes do grupo de DST passaram menos dias no hospital. Isto contrasta um pouco com ensaios relatados anteriormente que incluíram pacientes submetidos a cirurgia planejada. Nestes primeiros ensaios, o LoS não apresentou diferença entre os grupos comparados ou foi menor nos grupos GDT.^{24,28,29} A maioria dos ensaios, no entanto, não foi cegada, e é possível que o nosso resultado e os resultados de outros grupos possam

ser tendencioso ou um achado aleatório. Mais pacientes no grupo GDT tiveram um estoma realizado, confundindo com uma LoS mais longa.

A maioria dos nossos pacientes era ASA 2 e foram submetidos a cirurgias de curta duração. As baixas pontuações do estado físico ASA reflectem muito provavelmente que os cidadãos dinamarqueses têm acesso gratuito e prontamente disponível (a curta distância) a cuidados médicos. Portanto, condições médicas coexistentes costumam ser bem tratadas (ASA 2). Além disso, o tempo de cirurgia não reflete a gravidade da doença ou uma classificação como "cirurgia moderada". Pelo contrário, num paciente com sepse grave o cirurgião pode encurtar a duração do procedimento, optando por não confeccionar o estoma, deixar o intestino fechado com grampeador, ou/e deixar o abdômen aberto (coberto com vácuo curativo) e planeje um segundo procedimento um ou dois dias depois. Portanto, apenas reoperações não planejadas foram registradas como complicações em nosso estudo.

Tabela 3 Resultado do paciente.

Gastrointestinal perfuração, não. (%)	Resultados clínicos não cegos				Resultados cegos para avaliador			
	GDT grupo (n=151)	DST grupo (n=153)	Pvalor	OU (IC 95%)	GDT grupo (n=151)	DST grupo (n=153)	Pvalor	OU (IC 95%)
Resultado composto primário 90 dias, não. (%)*	44 (29)	39 (25)	0,48	1,20 (0,73e1,99)	45 (30)	39 (25)	0,40	1,24 (0,75e2,05)
Reoperações não planejadas ^{sim}	30 (20)	21 (14)			33 (22)	21 (14)		
Com risco de vida sangramento ^{sim}	2 (1)	5 (3)			3 (2)	4 (3)		
Com risco de vida eventos tromboembólicos ^{sim}	5 (3)	2 (1)			2 (1)	1 (1)		
Parada cardíaca (sobreviveu) ^{sim}	2 (1)	2 (1)			2 (1)	2 (1)		
Necessidade de mecânica ventilação ^{sim}	7 (5)	9 (6)			5 (3)	5 (3)		
Necessidade de diálise ^{sim}	4 (3)	3 (2)			4 (3)	3 (2)		
Morte ^{sim}	24 (16)	20 (13)			24 (16)	20 (13)		
Resultados secundários								
Morte 30 dias, não. (%)	18 (12)	16 (11)			18 (12)	16 (11)		
Complicações menores 30 dias, não. (%) ^z	56 (37)	63 (41)	0,47	0,84 (0,53e1,34)	62 (41)	66 (43)	0,71	0,92 (0,58e1,45)
Complicações cardiopulmonares 90 dias, não. (%)	39 (26)	39 (25)	0,95	1,02 (0,61e1,70)	32 (21)	34 (22)	0,83	0,94 (0,55e1,62)
Complicações na cicatrização de tecidos 90 dias, não. (%)	32 (21)	26 (17)	0,35	1,31 (0,74e2,33)	34 (23)	25 (16)	0,17	3,49 (0,84e2,64)
Tempo no hospital, dias, mediana (IQR)	7 (5e13)	6 (4e9)	0,04	e	e	e	e	e
Pacientes em terapia intensiva Não. (%)	10 (7)	17 (11)	0,18	0,57 (0,25e1,28)	e	e	e	e
Tempo em terapia intensiva, dias, mediana (IQR)	3,5 (3e15)	3 (1e8)	0,32	e	e	e	e	e
Pacientes em mecânica ventilador Não. (%)	4 (3)	6 (4)	0,54	0,67 (0,18e2,41)	e	e	e	e
Tempo na mecânica ventilação, dias, mediana (IQR)	10,5 (3e10)	11 (1e14)	0,66	e	e	e	e	e
Pacientes em diálise, não. (%)	0	2	e	e	e	e	e	e
Tempo em diálise, dias, significar	0	7	e	e	e	e	e	e
Obstrução intestinal, não. (%)	116 (77)	115 (75)			116 (77)	115 (75)		
Pacientes com grande complicação em 90 dias, não. (%)	39 (34)	32 (28)	0,34	1,31 (0,75e2h30)	40 (34)	32 (28)	0,28	1,37 (0,78e2,39)
Mortalidade em 90 dias, não. (%)	15 (13)	11 (10)	0,42	1,40 (0,62e3,20)	15 (13)	11 (10)	0,42	1,40 (0,62e3,20)
Gastrointestinal perfuração, não. (%)	35 (23)	38 (25)			35 (23)	38 (25)		
Pacientes com grande complicação em 90 dias, não. (%)	15 (43)	15 (39)	0,76	1,15 (0,45e2,92)	15 (43)	15 (39)	0,76	1,15 (0,45e2,92)
Mortalidade em 90 dias, não. (%)	9 (26)	9 (21)	0,84	1,12 (0,38e3,24)	9 (26)	9 (21)	0,84	1,12 (0,38e3,24)

TGO, fluidoterapia dirigida por objetivos durante a cirurgia; DST, fluidoterapia intravenosa padrão; IC, intervalo de confiança; OR, razão de chances; IIQ, intervalo interquartil.

* Número de pacientes que atendem ao desfecho primário.

^{sim}Um paciente pode ter mais de uma complicação.

^zNúmero de pacientes com uma ou mais complicações menores.

Em nosso estudo, 21% dos pacientes foram submetidos à cirurgia laparoscópica. De acordo com Pucher e colegas,³⁰ as taxas nacionais de laparoscopia no Reino Unido foram de 14% em 2018, com possíveis números crescentes a cada ano. Como visto em nosso estudo, a proporção de cirurgias laparoscópicas de emergência (2015e8) é maior

e assemelha-se às taxas nacionais dinamarquesas. Na literatura internacional, os coloides são normalmente utilizados para a otimização do GDT.³¹ No entanto, na época em que elaboramos o protocolo, o hidroxietilamido era suspeito de causar insuficiência renal e possivelmente aumentar as chances de morte. Portanto,

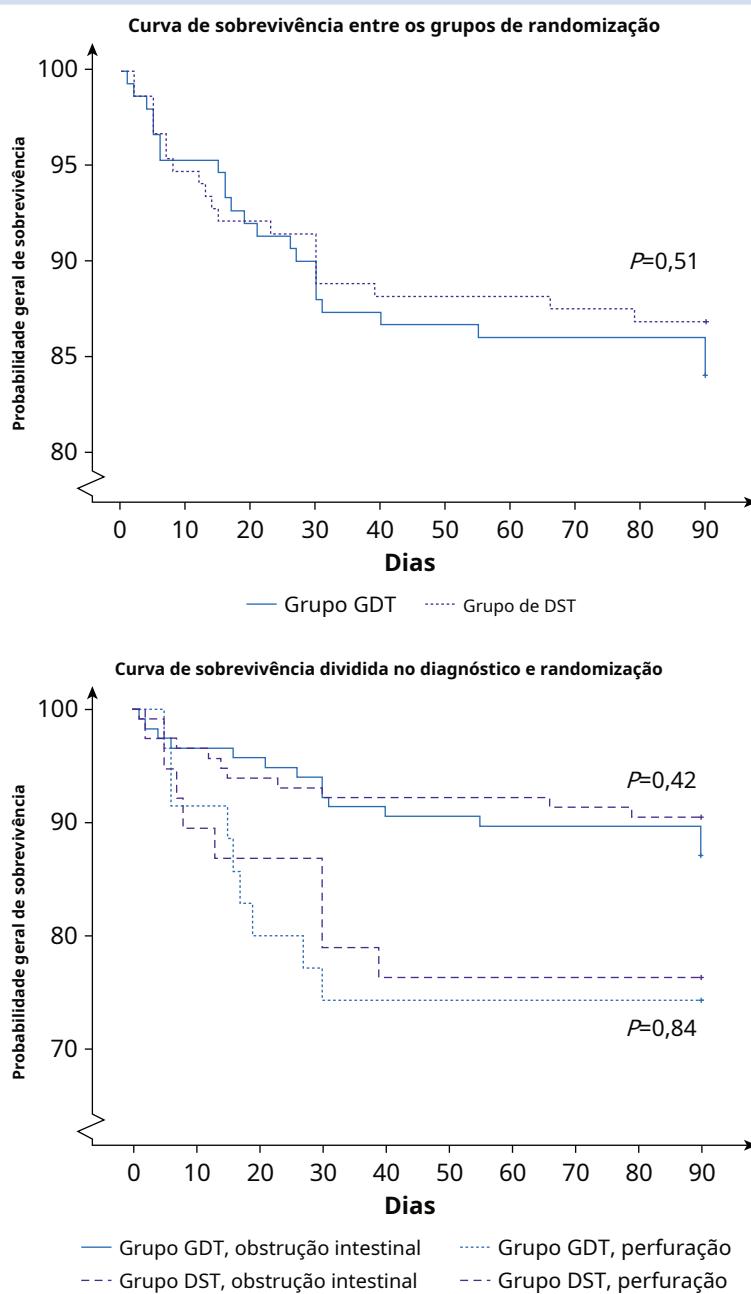


Figura 3. Kaplan-Meier Curvas de Meier exibindo a probabilidade de sobrevivência (%) para os dois grupos randomizados e subgrupos de obstrução ou perfuração intestinal. GDT, fluidoterapia dirigida por objetivos.

escolhemos a albumina humana para atingir um VS quase máximo.^{32e34} Assim, o grupo TGO recebeu significativamente mais colóide do que o grupo DST e, em qualquer ensaio de monitoramento de VS, o momento, o volume e os constituintes da fluidoterapia utilizada podem afetar o resultado.

Em alinhamento com os ensaios anteriores de otimização de fluidos guiada por GDT, a diferença de fluidos entre os nossos dois grupos foi pequena.^{28,35} Nossos resultados indicam que um balanço hídrico positivo mediano de 500 ml não representa risco de sobrecarga hídrica levando a complicações. Esperávamos que o fluido

a administração é mais liberal no grupo de DST, mas uma abordagem de equilíbrio zero de fluidos que evita a sobrecarga de fluidos parece ser o padrão nacional mesmo durante procedimentos cirúrgicos de emergência. Assim, nosso resultado está de acordo com uma revisão recente da Cochrane incluindo pacientes cirúrgicos eletivos que não mostraram nenhum benefício da fluidoterapia guiada por GDT em relação à fluidoterapia restrita (equilíbrio zero).¹⁹

Como esperado, na análise de mortalidade dividida por diagnóstico, descobrimos que pacientes com perfuração GI tiveram maior mortalidade em 90 dias (26%) em comparação com pacientes com perfuração obstrutiva.

doença intestinal (13%). De acordo com o relatório da Auditoria Nacional de Laparotomia de Emergência do Reino Unido (NELA) de 2019,³⁶ a taxa de mortalidade após laparotomia de emergência incluindo apendicectomias foi de 9,3%. A mortalidade em nosso estudo foi de 11,1% após 30 dias. Isto realça o problema ao comparar resultados entre ensaios de pacientes submetidos a cirurgia de emergência gastrointestinal: pequenas cirurgias (por exemplo, apendicectomias) são frequentemente incluídas na coorte. No entanto, a mortalidade no nosso estudo pode ter sido influenciada pelo viés de seleção porque excluiu pacientes que estavam demasiado doentes para dar consentimento informado.

Nosso teste tem pontos fortes e fracos. O estudo não foi cego porque a fluidoterapia intravenosa adequada salva vidas e é administrada por vários profissionais em enfermarias diferentes. Em vez disso, impusemos uma avaliação cega do desfecho primário na tentativa de evitar vieses. No entanto, a avaliação cega dos prontuários dos pacientes pode ter levado à perda de informações relevantes; portanto, optamos por relatar resultados cegos e não cegos.

A fluidoterapia administrada 'no dia da cirurgia' foi calculada desde o início da cirurgia até o final do dia da cirurgia. Por se tratar de uma tentativa de procedimentos de emergência, alguns pacientes foram operados às 5 ou 6 horas da manhã, causando variação na duração do dia da cirurgia. Assim, não foi possível definir um número de horas de pós-operatório como 'dia da cirurgia'. O pós-operatório 0eA terapia de equilíbrio de 2 L pode não ser o tratamento padrão em muitos países, mas não houve diferença entre os grupos e não deve influenciar o resultado do estudo. A pesquisa em pacientes cirúrgicos de emergência é difícil e requer uma configuração complexa. Não é possível a atenção do investigador local em todos os momentos do dia, resultando em risco de não adesão ao protocolo, viés de seleção e longo tempo de inclusão. A maioria dos pacientes (65%) neste estudo foi incluída durante o dia (07:00soue7h00PM), o que pode refletir um viés de seleção ou refletir igualmente o fato de que, em muitos pacientes com obstrução intestinal, a cirurgia pode ser adiada com segurança para o dia. Em geral, os ensaios que investigam a fluidoterapia sofrem com a difícil coleta de dados, e tivemos falta de dados sobre fluidos pré e pós-operatórios.

Um ponto forte do nosso estudo é a configuração multicêntrica, que aumentou a heterogeneidade dos pacientes e dos tratamentos e, portanto, a generalização dos resultados. Outro ponto forte é que o resultado primário é significativo e facilmente coletável. Em geral, um desfecho composto precisa ser cuidadosamente definido para evitar vieses.

Os resultados em nosso estudo foram bem definidos com critérios diagnósticos e, portanto, foram minimamente afetados pelo julgamento subjetivo e tiveram igual importância.

Em conclusão, este estudo multicêntrico randomizado de pacientes submetidos a cirurgia de emergência para doença obstrutiva intestinal ou perfuração GI não mostrou superioridade de um regime de fluidos guiado por fluxo (GDT) seguido de balanço hídrico zero em comparação com um regime de fluidos guiado por pressão (STD), para complicações e mortalidade.

Contribuições dos autores

Concepção ou projeto: AWV, BB, AMM

Coleta de dados: AAA, AWV, NS, JK, EGH, EZ, KMJ, PT, AM, BB Análise de dados: AAA supervisionada por BB, AMM

Redação do artigo: AAA supervisionada por BB, AMM Revisão do artigo: AAA, AWV, NS, JK, EGH, EZ, KMJ, PT, AM, AMM, BB

Aprovação da versão final do artigo: AAA, AWV, NS, JK, EGH, EZ, KMJ, PT, AM, AMM, BB

Reconhecimentos

Os autores agradecem aos seguintes médicos pela inclusão de pacientes e outras contribuições ao GAS-ART: Pernille Haderslev, Bodil Thorsager, Anne Axelsen, Panteha Khodadadeh, Søren Salomon, Søren Trap Andersen, Jakob Westergaard-Nielsen, Ole Mathiesen, Per Bo Larsen, Kim Wildgaard, Benedicte Ramsing, Klaus Marcussen, Frants Wegman, Kenneth Rütz, Assia Amal Bada, Niels Qvist e a secretária Pia Lykke Wiese. Eles agradecem à equipe de enfermagem dos departamentos de anestesiologia e cirurgia de todos os hospitais participantes pela coleta de dados para este estudo. Eles também estão gratos à Edwards Lifescience na Dinamarca pelo empréstimo de dois monitores.

Declarações de interesse

Os autores declararam não ter conflitos de interesse.

Financiamento

Departamento de Cirurgia, Hospital Holbaek; Departamento de Anestesia, Hospital Holbaek; O fundo de pesquisa para a região da Zelândia; O Fundo de Investigação para as Regiões do Sul da Dinamarca e da Zelândia; Fundo de Axel Muusfeldt; Comerciante Chr. Fundo de Andersen e sua esposa Ingeborg Andersen fundado por sua filha, Sra. Lilli Ellen Andersen.

Apêndice A. Dados suplementares

Dados complementares a este artigo podem ser encontrados online em <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.06.031>.

Referências

- Møller MH, Vester-Andersen M, Thomsen RW. Mortalidade a longo prazo após perfuração de úlcera péptica no estudo PULP. Um estudo de acompanhamento nacional. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:168e75
- Vester-Andersen M, Waldau T, Wetterslev J, et al. Ensaio de viabilidade multicêntrico randomizado de cuidados intermediários versus cuidados de enfermaria padrão após cirurgia abdominal de emergência (estudo InCare). *Br J Surg* 2015;102:619e29
- Saunders DI, Murray D, Pichel AC, Varley S, Peden CJ, Rede de Laparotomia de Emergência do Reino Unido. Variações na mortalidade após laparotomia de emergência: o primeiro relatório da Rede de Laparotomia de Emergência do Reino Unido. *Ir J Anaesth* 2012;109: 368e75
- Barrow E, Anderson ID, Varley S, et al. Prática do Reino Unido em laparotomia de emergência. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95: 599e603
- Wat DG, Wilson MSJ, Shapter OC, Patil P. Mortalidade em 30 dias e 1 ano em laparotomias de cirurgia geral de emergência: uma área de preocupação e necessidade de melhoria? *Eur J Trauma Emerg Surg* 2015;41:369e74
- Jørgensen H. Registro clínico dinamarquês de cirurgia de emergência para úlcera péptica. Registro clínico dinamarquês de cirurgia de emergência para úlcera péptica. Em: Relatório anual 2015. Banco de dados Akut Kir; 2016. Disponível em: <https://www.rkjp.dk/om-rkjp/>

- de-kliniske-kvalitetsdatabaser/akut-kirurgidatabasen/. [Acessado em 22 de fevereiro de 2017]
7. Harten J, Crozier JEM, McCreath B, et al. Efeito da otimização de fluidos intraoperatórios na função renal em pacientes submetidos à cirurgia abdominal de emergência: um estudo piloto randomizado controlado (ISRCTN 11799696). *Int J Surg* 2008;6: 197e204
 8. Pavlovic G, Fralda J, Ellenberger C, et al. Impacto da terapia hemodinâmica precoce dirigida por metas em pacientes submetidos a cirurgia de emergência: um estudo aberto, prospectivo e randomizado. *J Clin Monit Computação* 2016;30:87e99
 9. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Fisiopatologia e implicações clínicas do excesso de líquidos perioperatórios. *Ir J Anaesth* 2002;89:622e32
 10. Nisanovich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Efeito do gerenciamento de fluidos intraoperatórios no resultado após cirurgia intraabdominal. *Anestesiologia* 2005;103:25e32
 11. Piljic D, Petricevic M, Piljic D, Ksela J, Robic B, Klokocovnik T. Regime de fluidos restritivo versus padrão em minilaparotomia eletiva para reparo da aorta abdominal - estudo prospectivo randomizado controlado. *Cirurgia Torácica Cardiovasca* 2015;64:296e303
 12. Marjanovic G, vilão C, Juettner E, et al. Impacto de diferentes regimes de volume de cristaloïdes na estabilidade anastomótica intestinal. *Ann Surg* 2009;249:181e5
 13. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Efeitos da restrição de fluidos intravenosos nas complicações pós-operatórias: comparação de dois regimes de fluidos perioperatórios: um estudo multicêntrico randomizado e cego para avaliadores. *Ann Surg* 2003;238:641e8
 14. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, et al. Recuperação Aprimorada após Cirurgia (ERAS) para cirurgia gastrointestinal: Parte 2. Declaração de consenso para a prática anestésica. *Acta Anestesiol Scand* 2016; 60:289e334
 15. CONSÓRCIO. ConsortedBem-vindo ao site do CONSORT. Conselho de Pesquisa Médica; 2010. Disponível em: <http://www.consort-statement.org/>. [Acessado em 12 de janeiro de 2017]
 16. Voldby AW, Aaen AA, Møller AM, Brandstrup B. Fluidoterapia direcionada por meta em cirurgia gastrointestinal urgente protocolo de estudo para um ensaio multicêntrico randomizado: o ensaio GAS-ART. *BMJ* aberto 2018;8,e022651
 17. Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, et al. Qual objetivo da fluidoterapia durante a cirurgia colorretal é seguido pelo melhor resultado: volume sistólico próximo ao máximo ou balanço hídrico zero? *Ir J Anaesth* 2012;109:191e9
 18. Equipe Rs. RStudio: ambiente de desenvolvimento integrado para R. [consultado em 17 de agosto de 2018]. Disponível a partir de: <http://www.rstudio.com/>.
 19. Wrzosek A, Jakowicka-Wordliczek J, Zajaczkowska R, et al. Fluidoterapia perioperatória restritiva versus dirigida por objetivos para adultos submetidos a grandes cirurgias não cardíacas. Revisão do sistema de banco de dados Cochrane 2019;12:CD012767
 20. Sandham JD, Hull RD, Frederick Brant R, et al. Um ensaio randomizado e controlado sobre o uso de cateteres de artéria pulmonar em pacientes cirúrgicos de alto risco. *N Engl J Med* 2003; 348:5e14
 21. Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif MS, Gilligan S, Tackaberry C. Ensaio controlado randomizado investigando a influência da titulação de fluidos intravenosos usando monitoramento Doppler esofágico durante cirurgia intestinal. *Anestesia* 2002;57:845e9
 22. Pestan ~a D, Espinosa E, Eden A, et al. Otimização hemodinâmica perioperatória dirigida por objetivos usando monitoramento não invasivo do débito cardíaco em grandes cirurgias abdominais: um estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico e pragmático: estudo POEMAS (PeriOperative goal-directed thErapy in Major Abdominal Surgery). *Anesth Analg* 2014;119:579e87
 23. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Efeito de um débito cardíaco perioperatório e algoritmo de terapia hemodinâmica guiada sobre os resultados após cirurgia gastrointestinal de grande porte. *JAMA* 2014;311:2181e90
 24. Benes J, Chytra I, Altmann P, et al. Otimização de fluidos intraoperatórios usando variação do volume sistólico em pacientes cirúrgicos de alto risco: resultados de estudo prospectivo randomizado. *Cuidado crítico* 2010;14:R118
 25. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Terapia hemodinâmica direcionada a metas e infecções pós-operatórias: mais cedo é melhor. Uma revisão sistemática e metaanálise. *Cuidado crítico* 2011;15:R154
 26. Tengberg LT, Bay-Nielsen M, Bisgaard T, Cihoric M, Lauritsen ML, Foss NB. Protocolo perioperatório multidisciplinar em pacientes submetidos à cirurgia abdominal aguda de alto risco. *Br J Surg* 2017; 104:463e71
 27. Huddart S, Peden CJ, Swart M, et al. Uso de um pacote de cuidados de melhoria da qualidade da via para reduzir a mortalidade após laparotomia de emergência. *Br J Surg* 2015; 102:57e66
 28. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Ensaio clínico randomizado que avalia o efeito do manejo de fluidos otimizado com Doppler no resultado após ressecção colorretal eletiva. *Br J Surg* 2006;93:1069e76
 29. Salzwedel C, Puig J, Carstens A, et al. A terapia hemodinâmica perioperatória direcionada com base na variação da pressão de pulso arterial radial e na tendência contínua do índice cardíaco reduz complicações pós-operatórias após cirurgia abdominal de grande porte: um estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado. *Cuidado crítico* 2013;17:R191
 30. Pucher PH, Carter NC, Knight BC, Toh SKC, Tucker V, Mercer SJ. Impacto da abordagem laparoscópica em cirurgia abdominal de grande porte de emergência: análise unicêntrica de 748 casos consecutivos. *Ann R Coll Surg Engl* 2018;100:279e84
 31. Verheij J, Van Lingen A, Beishuizen A, et al. A resposta cardíaca é maior para a carga de fluido coloidal do que para solução salina após cirurgia cardíaca ou vascular. *Medicina Intensiva* 2006;32:1030e8
 32. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hidroxietilamido ou solução salina para reanimação com fluidos em terapia intensiva. *N Engl J Med* 2012;367:1901e11
 33. Perel P, Roberts I, Ker K. Coloides versus cristaloïdes para ressuscitação com fluidos em pacientes gravemente enfermos. Revisão do sistema de banco de dados Cochrane 2013;2:CD000567
 34. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hidroxietilamido 130/0,42 versus acetato de Ringer na sepse grave. *N Engl J Med* 2012;367:124e34
 35. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, et al. O gerenciamento de fluidos guiado por Doppler esofágico intraoperatório encurta a internação hospitalar pós-operatória após cirurgia intestinal de grande porte. *Ir J Anaesth* 2005;95:634e42
 36. Equipe do Projeto NELA. Quinto relatório do paciente NELA2019. Disponível em: https://rcoa.ac.uk/sites/default/files/documents/2020-11/TheSixthPatient-RelatóriodoNELA2020FINALNovembro2020_0.pdf. [Acessado em 13 de março de 2021]