

# onova Inglaterra Diário *de* medicamento

estabelecido em 1812

14 de junho de 2018

vol. 378 não. 24

## Terapia com fluidos restritiva versus liberal para pacientes graves Cirurgia abdominal

PS Myles, R. Bellomo, T. Corcoran, A. Forbes, P. Peyton, D. Story, C. Christophi, K. Leslie, S. McGuinness, R. Parke, J. Serpell, MTV Chan, T. Painter, S. McCluskey, G. Minto e S. Wallace, para a Rede de Ensaios Clínicos do Colégio de Anestesiologistas da Austrália e da Nova Zelândia e o Grupo de Ensaios Clínicos da Sociedade de Terapia Intensiva da Austrália e da Nova Zelândia\*

### abstrato

#### FUNDO

Diretrizes para promover a recuperação precoce de pacientes submetidos a cirurgias de grande porte recomendam uma estratégia restritiva de fluidos intravenosos para cirurgia abdominal. No entanto, as evidências de apoio são limitadas e há preocupação com a perfusão de órgãos prejudicada.

#### MÉTODOS

Em um estudo pragmático e internacional, distribuímos aleatoriamente 3.000 pacientes que apresentavam um risco aumentado de complicações durante a cirurgia abdominal de grande porte para receber um regime restritivo ou liberal de fluidos intravenosos durante e até 24 horas após a cirurgia. O desfecho primário foi sobrevida livre de incapacidade em 1 ano. Os principais desfechos secundários foram lesão renal aguda em 30 dias, terapia de substituição renal em 90 dias e um composto de complicações sépticas, infecção do sítio cirúrgico ou morte.

#### RESULTADOS

Durante e até 24 horas após a cirurgia, 1.490 pacientes no grupo de líquidos restritivos tiveram uma ingestão mediana de líquidos intravenosos de 3,7 litros (intervalo interquartil, 2,9 a 4,9), em comparação com 6,1 litros (intervalo interquartil, 5,0 a 7,4) em 1.493. pacientes no grupo de fluido liberal ( $P < 0,001$ ). A taxa de sobrevivência livre de incapacidade em 1 ano foi de 81,9% no grupo de fluidos restritivos e 82,3% no grupo de fluidos liberais (taxa de risco para morte ou incapacidade, 1,05; intervalo de confiança de 95%, 0,88 a 1,24;  $P = 0,61$ ). A taxa de lesão renal aguda foi de 8,6% no grupo de fluidos restritivos e de 5,0% no grupo de fluidos liberais ( $P < 0,001$ ). A taxa de complicações sépticas ou morte foi de 21,8% no grupo de fluidos restritivos e 19,8% no grupo de fluidos liberais ( $P = 0,19$ ); taxas de infecção do sítio cirúrgico (16,5% vs. 13,6%,  $P = 0,02$ ) e terapia de substituição renal (0).

#### CONCLUSÕES

Entre os pacientes com risco aumentado de complicações durante cirurgias abdominais de grande porte, um regime restritivo de fluidos não foi associado a uma taxa mais alta de sobrevida livre de incapacidade do que um regime liberal de fluidos e foi associado a uma taxa mais alta de lesão renal aguda. (Financiado pelo Conselho Nacional Australiano de Saúde e Pesquisa Médica e outros; número RELIEF ClinicalTrials.gov, NCT01424150.)

Os nomes completos dos autores, títulos acadêmicos e afiliações estão listados no Apêndice. Envie solicitações de reimpressão ao Dr. Myles no Departamento de Anestesia e Medicina Perioperatória, Alfred Hospital, Commercial Rd., Melbourne, VIC 3004, Austrália, ou em [p.myles@alfred.org.au](mailto:p.myles@alfred.org.au).

\* Uma lista dos centros e investigadores participantes do estudo RELIEF é fornecida no Apêndice Suplementar, disponível em [NEJM.org](http://NEJM.org).

Este artigo foi publicado em 10 de maio de 2018 e atualizado em 3 de outubro de 2019, em [NEJM.org](http://NEJM.org).

378:2263-74. DOI: 10.1056/NEJMoA1801601

Copyright © 2018 Sociedade Médica de Massachusetts.

**E**a cada ano, pelo menos 310 milhões de pessoas pacientes são submetidos a grandes cirurgias em todo o mundo,<sup>1</sup> procedimentos que envolvem a administração de fluidos intravenosos. Os médicos tradicionalmente administram quantidades generosas de fluidos intravenosos no período perioperatório para corrigir o jejum pré-operatório e outros déficits de fluidos, vasodilatação induzida pela anestesia, hemorragia e acúmulo de fluido em espaços extravasculares.<sup>2</sup>e para melhorar o fornecimento de oxigênio aos tecidos e manter a produção de urina.<sup>3-5</sup>A hipovolemia oculta pode ocorrer em até 60% desses pacientes.<sup>4,6,7</sup>

Os regimes tradicionais de fluidos intravenosos administrados durante a cirurgia abdominal fornecem até 7 litros de fluido no dia da cirurgia.<sup>8-10</sup> Tais regimes podem causar edema tecidual e ganho de peso de 3 a 6 kg.<sup>8,11,12</sup>Alguns pequenos ensaios demonstraram que um regime de fluidos mais restritivo levou a menos complicações e a uma estadia hospitalar mais curta,<sup>9,11,13</sup>e declarações de consenso recentes apoiam a restrição de líquidos.<sup>12,14,15</sup>A restrição de líquidos para atingir o equilíbrio zero também é um componente-chave das vias de recuperação melhorada após a cirurgia (ERAS), uma diretriz de cuidados perioperatórios projetada para promover a recuperação precoce entre pacientes submetidos a cirurgias de grande porte.<sup>12,14,16</sup>No entanto, as evidências de restrição de líquidos durante e imediatamente após a cirurgia abdominal são inconclusivas.<sup>12,15-17</sup>

A restrição de líquidos pode aumentar o risco de hipotensão e diminuir a perfusão nos rins e outros órgãos vitais, levando à disfunção orgânica, mas a infusão excessiva de líquidos intravenosos pode aumentar o risco de complicações pulmonares,<sup>18</sup> lesão renal aguda,<sup>19</sup>sepse,<sup>20</sup>e má cicatrização de feridas.<sup>21</sup>

Como o regime de fluidos intravenosos mais eficaz não é claro,<sup>12,22</sup>conduzimos o estudo Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery (RELIEF) para comparar um regime restritivo de fluidos com um regime mais tradicional (liberal) em pacientes que tiveram um risco aumentado de complicações durante a cirurgia abdominal de grande porte. Nossa hipótese primária era que um regime restritivo de fluidos em adultos submetidos a tal cirurgia levaria a uma menor taxa de complicações e a uma maior taxa de sobrevida livre de incapacidade do que um regime liberal de fluidos.<sup>22</sup>

regime eficaz de fluidos intravenosos com um regime liberal que representava o cuidado tradicional em pacientes submetidos a grandes cirurgias abdominais. A justificativa e o desenho do nosso estudo foram relatados anteriormente.<sup>22</sup>O ensaio foi financiado pelo Conselho Nacional Australiano de Saúde e Pesquisa Médica, pelo Conselho de Pesquisa em Saúde da Nova Zelândia, pelo Colégio de Anestesiologistas da Austrália e da Nova Zelândia e pela Universidade Monash. O protocolo do ensaio (disponível com o texto completo deste artigo em NEJM.org) foi aprovado pelo conselho de revisão institucional de cada local.

Os membros do comitê diretor (que estão listados no Apêndice Suplementar, disponível em NEJM.org) elaboraram o ensaio, reuniram e analisaram os dados, prepararam o manuscrito e, juntamente com seus coautores, tomaram a decisão de submeter o manuscrito para publicação. Os membros do comitê diretor atestam a precisão e integridade do conjunto de dados e a adesão ao protocolo do estudo e ao plano de análise estatística. Não houve envolvimento comercial no julgamento.

## Seleção e Randomização de Pacientes

Estudamos adultos que tiveram um risco aumentado de complicações durante a cirurgia abdominal de grande porte que incluiu uma incisão na pele, uma duração operatória esperada de pelo menos 2 horas e uma permanência hospitalar esperada de pelo menos 3 dias. Os critérios de risco cirúrgico incluíram idade de pelo menos 70 anos ou presença de doença cardíaca, diabetes, insuficiência renal ou obesidade mórbida. (Detalhes sobre as categorias de risco aumentado são fornecidos no Apêndice Suplementar.) Os pacientes foram excluídos se fossem submetidos a cirurgia urgente ou de tempo crítico, ressecção hepática ou cirurgia menos extensa (por exemplo, colecistectomia laparoscópica) ou se tivessem tido estágio terminal insuficiência renal que requer diálise. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

Após a inscrição, no dia da cirurgia, os pacientes foram solicitados a preencher o Cronograma de Avaliação de Incapacidade da Organização Mundial da Saúde (WHODAS), de 12 itens.<sup>23</sup>Eles foram então distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para um grupo de teste em blocos permutados e estratificados de acordo com o local e destino pós-operatório planejado (cuidados intensivos ou enfermagem hospitalar) por meio de um serviço baseado na Web.

## Métodos

### Projeto de teste

O ensaio RELIEF foi um ensaio internacional, randomizado e cego para avaliadores, comparando um estudo restrito

### Tratamentos experimentais

O regime liberal de fluidos intravenosos foi projetado para refletir as práticas tradicionais para abdominais.

cirurgia final.<sup>8-10,24,25</sup> Um bolus de solução salina cristalóide balanceada foi administrado na dose de 10 ml por quilograma de peso corporal durante a indução da anestesia, seguido de uma dose de 8 ml por quilograma por hora até o final da cirurgia. A dose perioperatória pode ser reduzida ainda mais após 4 horas, se clinicamente indicado. Para pacientes com peso corporal superior a 100 kg, os volumes de líquidos foram calculados com base em um peso corporal máximo de 100 kg. A infusão de fluidos foi continuada no pós-operatório com uma dose de 1,5 ml por quilograma por hora durante pelo menos 24 horas, mas esta dose poderia ser reduzida se houvesse evidência de sobrecarga de fluidos e sem hipotensão, ou aumentada se houvesse evidência de hipovolemia ou hipotensão.

O regime restritivo de fluidos intravenosos foi projetado para fornecer um balanço hídrico líquido zero.<sup>9,11,14</sup>

A indução da anestesia foi acompanhada por um bolus de fluido intravenoso de não mais que 5 ml por quilograma; nenhum outro fluido intravenoso deveria ser administrado antes da cirurgia, a menos que indicado se fosse usado um dispositivo direcionado para um objetivo (Doppler esofágico).

ou analisador de ondas de pulso). Ocorreu uma infusão de um balanceado. Os membros da equipe de pesquisa coletaram solução salina cristalóide na dose de 5 ml por quilograma por hora foi administrado até o final da cirurgia. Os fluidos intravenosos foram continuados no pós-operatório na dose de 0,8 ml por quilograma por hora. A taxa de reposição de fluidos pós-operatória poderia ser ajustada conforme descrito para o grupo de fluidos liberais, exceto que o uso de vasopressores poderia primeiro ser considerado para tratar hipotensão sem evidência de hipovolemia. Esperava-se que a administração total de líquidos durante o primeiro período de 24 horas fosse aproximadamente metade daquela no grupo de líquidos liberais.

Bolus colóide ou sangue poderia ser usado no intraoperatório nos dois grupos para repor a perda de sangue (mililitro por mililitro). Tipos alternativos de fluidos (outros cristalóides, dextrose ou colóides) e eletrólitos foram permitidos no pós-operatório para levar em conta as preferências locais e os achados bioquímicos do sangue. A oligúria não foi utilizada como indicação para administração adicional de fluido intravenoso. Todos os outros cuidados perioperatórios foram realizados de acordo com o critério e as práticas dos médicos locais (ver Apêndice Suplementar).

### Cegueira e qualidade de dados

O anestesiológista responsável e a maioria dos membros da equipe médica e de enfermagem que cuidavam dos pacientes na enfermaria tinham conhecimento das atribuições do grupo. Todos os membros da equipe de pesquisa

os responsáveis pela avaliação do resultado primário não estavam cientes das atribuições do grupo.

Os membros de um comitê de desfechos clínicos que não participaram do estudo julgaram todos os eventos de resultados secundários de maneira cega. Os membros do comitê realizaram visitas ao centro de estudo com auditorias aleatórias durante o estudo, e um comitê de qualidade dos dados monitorou a conclusão e a precisão dos dados. Um comitê independente de segurança e monitoramento de dados monitorou a segurança do estudo, que incluiu uma revisão dos resultados de uma análise interina formal que foi realizada após 1.632 pacientes terem sido submetidos à randomização.

### Medições e acompanhamento do paciente

Os pacientes foram acompanhados durante a internação hospitalar e até 1 ano após a cirurgia.<sup>22</sup> Medimos a qualidade da recuperação de cada paciente usando uma escala validada de qualidade de recuperação de 15 itens (QoR-15).<sup>26</sup> No dia 30, os prontuários médicos de todos os pacientes foram revisados e os pacientes foram contatados para verificar se algum dos desfechos primários ou secundários havia ocorrido.

Os membros da equipe de pesquisa documentaram a origem para quaisquer eventos de resultado. Os questionários QoR-15 e WHODAS foram repetidos no dia 30,<sup>23</sup> e o questionário WHODAS foi repetido aos 3 meses, 6 meses e 12 meses após a cirurgia para determinar o estado de sobrevivência e a incapacidade de início recente. Foi necessária documentação de origem para confirmar a ocorrência de infecção do sítio cirúrgico, pneumonia ou outras complicações sépticas até 30 dias após a cirurgia; terapia de reposição renal por até 90 dias; e morte durante o primeiro ano (ver Apêndice Suplementar).

### Resultados do ensaio

O desfecho primário foi sobrevida livre de incapacidade até 1 ano após a cirurgia. A incapacidade foi definida como uma deficiência persistente no estado de saúde (com duração  $\geq 6$  meses), medida por uma pontuação de pelo menos 24 pontos no questionário WHODAS, que reflete um nível de incapacidade de pelo menos 25% (o ponto limite entre “deficiente” e “não desativado”).<sup>23,27</sup> O questionário WHODAS foi preenchido pelo paciente ou por um procurador (cônjuge ou cuidador), caso o paciente não conseguisse preenchê-lo. Foi registrada a data de início de qualquer nova deficiência (ver Anexo Suplementar).

Os desfechos secundários foram lesão renal aguda, uma combinação de mortalidade em 30 dias ou complicações sépticas maiores (sepse, infecção do sítio cirúrgico).

ção, vazamento anastomótico ou pneumonia), nível de lactato sérico (em 6 e 24 horas), pico de proteína C reativa, transfusão de sangue, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e hospital, internação não planejada na UTI, e qualidade da recuperação. A lesão renal aguda foi definida de acordo com os critérios do grupo Kidney Disease: Improving Global Outcomes, em uma escala de 1 a 3, sendo que valores maiores indicam maior gravidade.<sup>28</sup> Também registramos a incidência de terapia de reposição renal até o dia 90. Ajustamos as medidas de creatinina no dia 1 e no dia 3 de acordo com o balanço hídrico do paciente em 1 dia e 3 dias após a cirurgia (ver Apêndice Suplementar).<sup>22,29</sup>

### **Análise Estatística**

Realizamos todas as análises em uma população modificada com intenção de tratar, que incluiu todos os pacientes submetidos à randomização e à indução de anestesia geral para cirurgia elegível. Todos os pacientes foram acompanhados durante o estudo, a menos que retirassem o consentimento. Neste último caso, os dados foram censurados no momento da retirada do consentimento.

Com uma probabilidade esperada de sobrevivência livre de incapacidade em 1 ano de 65%<sup>30,31</sup> e um erro tipo I de 0,05, calculamos que o recrutamento de 2.650 pacientes (com 850 eventos de morte ou incapacidade) era necessário para fornecer um poder de 90% para detectar uma taxa de risco de 0,80 usando o teste log-rank. O tamanho da amostra foi aumentado para 2.800 pacientes para contabilizar desistências e perdas de acompanhamento. O comitê diretor reuniu-se em 30 de junho de 2016, para discutir os resultados de uma revisão realizada pelo comitê de qualidade dos dados e a incidência crescente de deficiência. Com a randomização de 2.578 pacientes (1.443 com acompanhamento completo), ocorreram 300 eventos de desfecho primário, com uma probabilidade maior do que o esperado de sobrevida livre de incapacidade em 1 ano de 85%. Portanto, aumentamos o tamanho da amostra para 3.000 (com ≥380 eventos) para fornecer um poder de 80% para detectar uma taxa de risco de 0,75. Na verdade, 533 eventos foram observados no estudo (taxa livre de eventos,

Utilizamos o método Kaplan-Meier para calcular a probabilidade do desfecho primário. As razões de risco para o tempo até a ocorrência de incapacidade ou morte entre os dois grupos foram estimadas com o uso de um modelo de riscos proporcionais de Cox, no qual os dados dos pacientes

sem evento foram censurados na data do último contato, com avaliação da proporcionalidade dos perigos baseada no teste de resíduos de Schoenfeld (ver Apêndice Suplementar). Análises do tempo até a morte ou novo início de incapacidade foram realizadas de forma semelhante.

Para desfechos medidos em escala binária, usamos regressão log-binomial para estimar diretamente as razões de risco ou regressão logística exata para aproximar esses valores se o número de eventos em qualquer grupo fosse menor que 10. Nas análises de desfechos em relação à situação aguda lesão renal, usamos medidas de equilíbrio hídrico imputadas múltiplas se tais valores estivessem faltando (ver Apêndice Suplementar). Os resultados relativos à duração e tempo de internação hospitalar nos dois grupos foram comparados com o uso do teste de Wilcoxon-Breslow-Gehan, com dados censurados em 30 dias e óbitos hospitalares atribuídos ao maior tempo de internação. Os desfechos contínuos foram analisados por meio de regressão linear com erros padrão robustos; estes foram primeiro transformados em log se os valores fossem distorcidos, ou regressão mediana foi usada se os valores fossem distorcidos à esquerda. Um procedimento post hoc para controlar múltiplos testes foi aplicado a todos os desfechos secundários com o uso do método Holm-Bonferroni,<sup>32</sup> com um nível de significância familiar de 0,049 para dar conta da análise provisória. As análises de sensibilidade em relação aos dados faltantes são fornecidas no Apêndice Suplementar.

Os dados dos pacientes foram analisados em subgrupos que incluíam sexo, quartil de idade, localização do centro de ensaio (país), presença ou ausência de cirurgia colorretal e uso ou não de um dispositivo direcionado a um objetivo. Análises de heterogeneidade de efeitos entre subgrupos foram realizadas com o uso de termos de tratamento por covariável adicionados aos modelos de regressão de Cox.

## **Resultados**

### **Inscrição e acompanhamento de pacientes**

De maio de 2013 a setembro de 2016, um total de 5.223 pacientes preencheram os requisitos de elegibilidade para inscrição em 47 centros em sete países. Destes pacientes, designamos aleatoriamente 3.000 pacientes para um regime restritivo de fluidos (1.501 pacientes) ou um regime liberal de fluidos (1.499 pacientes) (Tabela S1 e Fig. S1 no Apêndice Suplementar). Desses pacientes, 2.983 (99,4%) atenderam ao

critérios de inclusão para a população com intenção de tratar modificada (1.490 no grupo de fluidos restritivos e 1.493 no grupo de fluidos liberais). O número médio de pacientes por local foi de 64 (variação de 1 a 227). A média de idade foi de 66 anos, 43% foram submetidos a cirurgia colorretal e 64% foram submetidos a cirurgia oncológica. Não houve diferenças significativas entre os grupos no início do estudo (Tabela 1 e Tabela S2 no Apêndice Suplementar). Entre os pacientes que foram submetidos à randomização, os dados de resultados de 1 ano estavam disponíveis para 2.901 (96,7%) (Tabela 1 e Figura S1 no Apêndice Suplementar).

#### Tratamento experimental

Os volumes de líquidos administrados aos pacientes de cada grupo são apresentados na Tabela 2 e nas Tabelas S3 a S5 do Apêndice Suplementar. Durante a cirurgia, a taxa média de infusão de fluidos foi de 6,5 ml por quilograma por hora (intervalo interquartil, 5,1 a 8,4) no grupo de fluidos restritivos e 10,9 ml por quilograma por hora (intervalo interquartil, 8,7 a 13,5) no grupo de fluidos liberais. No primeiro dia de pós-operatório, a taxa média de infusão de líquidos foi de 0,9 ml por quilograma por hora (intervalo interquartil, 0,7 a 1,2) no grupo de fluidos restritivos e 1,5 ml por quilograma por hora (intervalo interquartil, 1,2 a 1,7) no grupo liberal. grupo fluido.

Os elementos ERAS selecionados que visavam melhorar os resultados não foram clinicamente diferentes entre os grupos (Tabela S6 no Apêndice Suplementar). Os pacientes do grupo de fluidos restritivos tiveram maior probabilidade do que aqueles do grupo de fluidos liberais de receber suporte vasopressor ( $P = 0,02$ ), apresentar menor débito urinário ( $P < 0,001$ ) e ter maior incidência de oligúria ou anúria ( $P < 0,001$ ) mas eram menos propensos a necessitar de transfusão de glóbulos vermelhos ( $P = 0,02$ ) ou ganhar peso durante os primeiros 2 dias após a cirurgia (Tabela S7 no Apêndice Suplementar).

#### Resultado primário

O tempo médio de acompanhamento foi de 366 dias em cada grupo. A taxa de sobrevivência livre de incapacidade em 1 ano foi de 81,9% no grupo de fluidos restritivos e 82,3% no grupo de fluidos liberais (taxa de risco para morte ou incapacidade, 1,05; intervalo de confiança de 95%, 0,88 a 1,24;  $P = 0,61$ ) (Tabela 3 e Figura 1 e Figura S2 no Apêndice Suplementar). Morte ou incapacidade persistente ocorreu em 267 pacientes (95 mortes e 172 casos de incapacidade persistente)

no grupo de fluidos restritivos e em 261 pacientes (96 mortes e 165 casos de incapacidade persistente) no grupo de fluidos liberais. O efeito da fluidoterapia restritiva no risco de sobrevivência livre de incapacidade foi consistente em todos os subgrupos, incluindo o uso planejado de um dispositivo direcionado a um objetivo ( $P = 0,37$ ), com exceção do sexo e do país, incluindo uma diferença significativa entre os grupos entre residentes da Nova Zelândia (Fig. 2). As distribuições das variáveis basais em pacientes do sexo feminino e residentes na Nova Zelândia são fornecidas nas Tabelas S8 e S9 do Apêndice Suplementar, respectivamente.

#### Resultados Secundários

Lesão renal aguda ocorreu em 124 pacientes (8,6%) no grupo de fluidos restritivos e em 72 pacientes (5,0%) no grupo de fluidos liberais ( $P < 0,001$ ), conforme calculado a partir da média de 10 conjuntos de dados imputados multiplicados (Tabela 3). A terapia de reposição renal foi realizada em 13 pacientes (0,9%) e 4 pacientes (0,3%), respectivamente ( $P$  não ajustado = 0,048; nível limite para significância estatística após ajuste para comparações múltiplas,  $P = 0,004$ ) (Tabela 3 e Tabela S12 no Apêndice Suplementar). O risco de lesão renal aguda não foi afetado em grande parte pelo tratamento designado se os valores de creatinina pós-operatória não fossem ajustados de acordo com o equilíbrio hídrico ou com o uso de métodos adicionais para contabilizar os dados faltantes (Tabelas S10 e S11 no Apêndice Suplementar).

Complicações sépticas ou morte até 30 dias após a cirurgia ocorreram em 323 pacientes (21,8%) no grupo de fluidos restritivos e em 295 pacientes (19,8%) no grupo de fluidos liberais ( $P = 0,19$ ). A infecção do sítio cirúrgico ocorreu em 245 pacientes (16,5%) no grupo de fluidos restritivos e em 202 pacientes (13,6%) no grupo de fluidos liberais ( $P$  não ajustado = 0,02; nível limite para significância estatística após ajuste para comparações múltiplas,  $P = 0,003$ ) (Tabela 3 e Tabela S12 no Apêndice Suplementar). Não houve outras diferenças significativas entre os grupos nas taxas de resultados dos ensaios (Tabela 3 e Tabelas S6 e S13 no Apêndice Suplementar).

#### Análises de Sensibilidade

Nas análises de sensibilidade, a proporção de pacientes que estavam vivos e livres de incapacidade recente em 1 ano foi de 81,4% no grupo de fluidos restritivos e de 83,3% no grupo de fluidos liberais ( $P = 0,13$  por

**Tabela 1.**Características demográficas e perioperatórias dos pacientes no início do estudo.\*

Característica	Fluido Restritivo (N = 1490)	Fluido Liberal (N = 1493)
Idade média ± DP — ano	66±13	66±13
Sexo masculino – não. (%)	771 (51,7)	783 (52,4)
Peso corporal mediano (IQR) — kg	84 (68–102)	83 (69–102)
Estado físico ASA – não. (%)†		
1	25 (1,7)	21 (1,4)
2	542 (36,4)	540 (36,2)
3	849 (57,0)	868 (58,1)
4	74 (5,0)	64 (4,3)
Pontuação média do WHODAS pré-operatório (IQR)‡	15 (13–21)	15 (13–21)
País – não. (%)		
Austrália	836 (56,1)	841 (56,3)
Canadá	250 (16,8)	247 (16,5)
Reino Unido	141 (9,5)	134 (9,0)
China (Hong Kong)	111 (7,4)	116 (7,8)
Estados Unidos	74 (5,0)	75 (5,0)
Nova Zelândia	46 (3,1)	48 (3,2)
Itália	32 (2,1)	32 (2,1)
Condição médica coexistente – não. (%)		
Hipertensão	899 (60,3)	908 (60,8)
Doença arterial coronária	212 (14,2)	250 (16,7)
Insuficiência cardíaca	57 (3,8)	47 (3,1)
Infarto do miocárdio prévio	122 (8,2)	146 (9,8)
Doença vascular periférica	95 (6,4)	92 (6,2)
Fumante atual	194 (13,0)	204 (13,7)
História de acidente vascular cerebral ou AIT	105 (7,0)	115 (7,7)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	244 (16,4)	254 (17,0)
Doença renal moderada ou grave	101 (6,8)	108 (7,2)
Cuidados perioperatórios – não. (%)		
Bloqueio neuroaxial	409 (27,4)	385 (25,8)
Monitoramento invasivo da pressão arterial	1070 (71,8)	1080 (72,3)
Monitoramento de PVC	276 (18,5)	272 (18,2)
Tipo de cirurgia – não. (%)		
Esofágico ou gástrico	286 (19,2)	257 (17,2)
Hepatobiliar	133 (8,9)	139 (9,3)
Colorretal	646 (43,4)	651 (43,6)
Urológico ou renal	220 (14,8)	223 (14,9)
Ginecológico	135 (9,1)	139 (9,3)
Outro	70 (4,7)	84 (5,6)
Método cirúrgico – não. (%)		
Abrir	818 (54,9)	788 (52,8)
Laparoscópica	458 (30,7)	463 (31,0)
Assistida por laparoscopia	214 (14,4)	242 (16,2)



**Tabela 1.(Contínuo.)**

Característica	Fluido Restritivo (N = 1490)	Fluido Liberal (N = 1493)
Duração mediana da cirurgia (IQR) — horas	3,3 (2,4–4,6)	3,3 (2,5–4,5)
Cuidados pós-operatórios planejados na UAD ou UTI — não, (%)	416 (27,9)	418 (28,0)

\*Não houve diferenças significativas entre os grupos no início do estudo. PVC denota pressão venosa central, unidade de alta dependência de HDU, unidade de terapia intensiva de UTI, intervalo interquartil IQR e ataque isquêmico transitório de AIT.

† Os critérios da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) para o estado físico incluem uma classificação para saúde normal (1), doença sistêmica leve (2), doença sistêmica grave (3) e doença sistêmica grave que representa uma ameaça constante à vida (4). ‡ A pontuação no Cronograma de Avaliação de Deficiência da Organização Mundial da Saúde (WHODAS) estima a quantidade de capacidade, com pontuações de 24 ou mais indicando incapacidade pelo menos moderada.

**Mesa 2.Perda de sangue e volumes de fluido intravenoso administrados.\***

Variável	Fluido Restritivo (N = 1490)	Fluido Liberal (N = 1493)	Valor P
<b>Durante a cirurgia</b>			
Perda sanguínea intraoperatória mediana (IQR) — ml	200 (100 a 400)	200 (100 a 500)	0,14†
Administração mediana de fluidos intraoperatórios (IQR) — ml			
Cristalóide	1677 (1173 a 2294)	3.000 (2.100 a 3.850)	<0,001
Colóide‡	500 (250 a 800)	500 (400 a 1000)	0,01
Taxa mediana de infusão (IQR) — ml/kg/h	6,5 (5,1 a 8,4)	10,9 (8,7 a 13,5)	<0,001
<b>Na SRPAS</b>			
Administração mediana de fluido (IQR) — ml			
Cristalóide	160 (90 a 302)	300 (160 a 500)	<0,001
Colóide‡	400 (250 a 500)	500 (250 a 500)	0,27
<b>Pós-operatório 1º dia, pós-SRPA</b>			
Administração mediana de fluido (IQR) — ml			
Cristalóide	1556 (1200 a 1960)	2600 (2052 a 3150)	<0,001
Colóide‡	500 (250 a 1000)	500 (400 a 750)	0,89
Taxa mediana de infusão (IQR) — ml/kg/h	0,9 (0,7 a 1,2)	1,5 (1,2 a 1,7)	<0,001
<b>Às 24 horas após a cirurgia</b>			
Total cumulativo mediano para fluidos intravenosos (IQR) — ml	3671 (2885 a 4880)	6146 (5000 a 7410)	<0,001
Balanço hídrico mediano (IQR) — ml¶	1380 (540 a 2338)	3092 (2010 a 4241)	<0,001†
Ganho de peso mediano (IQR) — kg	0,3 (-1,0 a 1,9)	1,6 (0,0 a 3,6)	DE

\*DE denota não realizado e SRPA unidade de recuperação pós-anestésica.

† Este valor P foi calculado a partir de 10 imputações de valores faltantes.

‡ Colóide foi administrado durante o período perioperatório em 369 pacientes no grupo de fluidos restritivos e 309 pacientes no grupo fluido liberal (P = 0,008); na SRPA em 130 pacientes e 92 pacientes, respectivamente (P = 0,006); e no 1º dia de pós-operatório após a saída da SRPA em 207 pacientes e 127 pacientes, respectivamente (P<0,001).

§ Pacientes que contornaram a SRPA e foram internados diretamente na UTI ou UAD incluíram 116 na restritiva de fluidos grupo e 106 no grupo do fluido liberal.

¶ Faltavam dados sobre o equilíbrio de fluidos para 179 pacientes no grupo de fluidos restritivos e 161 no grupo de fluidos liberais.

Os resultados não foram significativamente diferentes após imputação múltipla.

|| Faltavam dados sobre ganho de peso para 1.036 pacientes no grupo de fluidos restritivos e 999 no grupo de fluidos liberais; o valor P não foi calculado.

**Tabela 3. Resultados primários e secundários.\***

Resultado	Fluido Restritivo (N = 1490)	Fluido Liberal (N = 1493)	Razão de Perigo ou Risco (IC 95%)†	Valor P
<b>Resultado primário</b>				
Sobrevivência livre de incapacidade em 1 ano – não. (%)‡	1223 (81,9)	1232 (82,3)	1,05 (0,88–1,24)	0,61
Morte ou incapacidade persistente – não.	267	261		
Morte	95	96		
Incapacidade persistente	172	165		
<b>Resultados secundários§</b>				
Resultado séptico composto ou morte - n.º/n.º total. (%)¶	323/1481 (21,8)	295/1487 (19,8)	1,10 (0,96–1,27)	0,19
Infecção do sítio cirúrgico – não./total não. (%)	245/1481 (16,5)	202/1487 (13,6)	1,22 (1,03–1,45)	0,02
Sepse — não./total não. (%)	157/1481 (10,6)	129/1487 (8,7)	1,22 (0,98–1,52)	0,08
Vazamento anastomótico — não./total não. (%)	49/1481 (3,3)	35/1487 (2,4)	1,41 (0,92–2,16)	0,12
Pneumonia – não./total não. (%)	54/1481 (3,6)	57/1487 (3,8)	0,95 (0,66–1,37)	0,79
Lesão renal aguda – não./total não. (%)**	124/1443 (8,6)	72/1439 (5,0)	1,71 (1,29–2,27)	<0,001
Terapia de substituição renal — n.º/n.º total. (%)	13/1460 (0,9)	4/1462 (0,3)	3,27 (1,01–13,8)	0,048
Edema pulmonar — não./total não. (%)	20/1481 (1,4)	32/1487 (2,2)	0,63 (0,36–1,09)	0,10
Admissão não planejada em UTI — n.º/n.º total. (%)	161/1487 (10,8)	145/1491 (9,7)	1,11 (0,90–1,38)	0,32
Nível médio de pico de lactato sérico (IQR) — mmol por litro††	1,6 (1,1–2,5)	1,6 (1,1–2,4)	N / D	N / D
Nível médio de proteína C reativa no dia 3 (IQR) — mg por litro‡‡	136 (82–198)	133 (80–200)	N / D	0,66
Duração mediana da ventilação mecânica (IQR) — hr§§	17 (5–65)	14 (3–31)	N / D	0,07
Pontuação mediana na escala de qualidade de recuperação (IQR)¶¶	106 (89–121)	107 (90–122)	N / D	0,31
Duração mediana de permanência na UAD ou UTI (IQR) — dias	1,8 (1,0–3,1)	1,4 (0,9–2,9)	N / D	0,13
Duração mediana de internação hospitalar (IQR) — dias	6,4 (3,6–10,6)	5,6 (3,6–10,5)	N / D	0,26
<b>Morte – não. (%)‡</b>				
Aos 90 dias	31 (2,1)	18 (1,2)	1,73 (0,97–3,10)	0,06
Aos 12 meses	95 (6,5)	96 (6,6)	1,03 (0,78–1,36)	0,86

\* NA denota não aplicável. †

A taxa de risco ou taxa de risco é para o grupo de fluidos restritivos em comparação com o grupo de fluidos liberais.

‡ Os percentuais nesta categoria foram estimados usando o método de Kaplan-Meier. Entre os pacientes que morreram, 9 no grupo de fluidos restritivos e 12 no grupo de fluidos liberais apresentaram incapacidade persistente antes da morte aos 12 meses. Os riscos de morte aos 90 dias e aos 12 meses estão listados na tabela como resultados secundários predefinidos.

§ Todos os desfechos secundários foram avaliados até 30 dias após a cirurgia, com exceção da terapia renal substitutiva e do tempo de ventilação mecânica, que foram avaliados aos 90 dias.

¶ O resultado séptico composto inclui infecção do sítio cirúrgico, fístula anastomótica, pneumonia e seps.

|| O valor P não foi significativo após ajuste para comparações múltiplas, com um nível limite de P = 0,004 para terapia de substituição renal e P = 0,003 para infecção do sítio cirúrgico.

\* \* Os valores para lesão renal aguda são o número médio de eventos em 10 imputações nas quais o equilíbrio hídrico foi imputado após ajuste para valores de creatinina sérica no dia 1 e no dia 3. Detalhes sobre essas análises e análises de sensibilidade são fornecidos no Apêndice Suplementar.

†† Faltavam dados sobre o nível máximo de lactato sérico em 1.057 pacientes no grupo de fluidos restritivos e em 1.086 no grupo de fluidos liberais grupo; o valor P não foi calculado.

‡‡ Faltavam dados sobre o nível de proteína C reativa para 422 pacientes no grupo de fluidos restritivos e 420 no grupo de fluidos liberais. §§ Os dados relativos à ventilação mecânica referem-se a 102 pacientes no grupo de fluidos restritivos e 100 no grupo de fluidos liberais.

¶¶ Faltavam dados relativos à qualidade da recuperação no dia 3 para 73 pacientes no grupo de fluidos restritivos e 75 no grupo de fluidos liberais.

As pontuações nesta escala variam de 0 (extremamente ruim) a 150 (excelente).

||| Os dados relativos ao tempo de permanência na UDH ou UTI são de 485 pacientes no grupo de fluidos restritivos e 473 no grupo de fluidos liberais que foram admitidos em qualquer momento do pós-operatório.



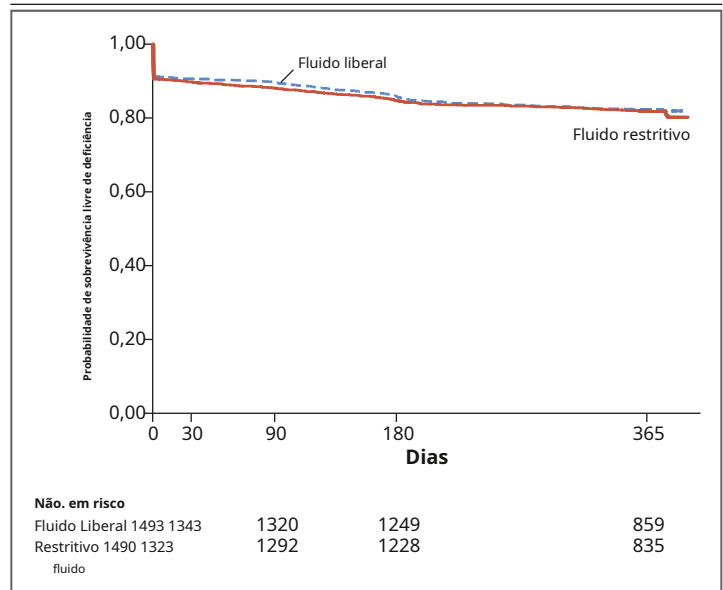
regressão de Cox); modificações na definição de deficiência não alteraram significativamente os resultados (Tabelas S14 e S15 e Figuras S3 e S4 no Apêndice Suplementar). Os resultados permaneceram praticamente inalterados após ajuste para fatores de estratificação que foram utilizados na randomização (Tabelas S16 e S17 no Apêndice Suplementar).

## Discussão

Neste estudo internacional que avaliou a sobrevida livre de incapacidade e as taxas de complicações graves entre pacientes de risco submetidos a grandes cirurgias abdominais, comparamos um regime restritivo para a administração de fluidos intravenosos (projetado para atingir equilíbrio zero durante a cirurgia e no período pós-operatório de 24 horas) com um regime fluido liberal. Em 1 ano, a taxa de sobrevivência livre de incapacidade não foi significativamente maior com o regime restritivo de fluidos do que com o regime liberal de fluidos. No entanto, os pacientes do grupo de fluidos restritivos tiveram um risco significativamente maior de lesão renal aguda do que aqueles do grupo de fluidos liberais.

A fluidoterapia intravenosa perioperatória serve para restaurar e manter a água corporal, os eletrólitos e a perfusão de órgãos para atingir a homeostase.<sup>14,33</sup> Evitar muito líquido intravenoso é comumente recomendado em programas ERAS.<sup>12,14,16,33,34</sup> Alguns pequenos ensaios apoiaram um regime restritivo de fluidos.<sup>9,11,13</sup> No entanto, abordagens inadequadas de equilíbrio de fluidos podem ser prejudiciais.<sup>24,35</sup> Em particular, a lesão renal aguda pode resultar da administração inadequada de líquidos (hipoperfusão renal).<sup>28</sup> ou administração excessiva (edema intersticial renal).<sup>19</sup> Nossos achados podem resolver essa incerteza, uma vez que descobrimos que restringir a administração de fluidos intravenosos com o objetivo de equilíbrio zero aumentou o risco de lesão renal aguda.

Os regimes de fluidos intravenosos para cirurgia abdominal foram classificados como restritivos (<1,75 litros por dia), balanceados (1,75 a 2,75 litros por dia) e liberais (>2,75 litros por dia).<sup>33</sup> Em nosso estudo, os pacientes que foram designados para o grupo de fluidos restritivos receberam uma mediana de 1,7 litros no intraoperatório e 1,9 litros adicionais durante o período pós-operatório de 24 horas. Os pacientes do grupo de fluido liberal receberam 3,0 litros durante a cirurgia e 3,0 litros adicionais durante as primeiras 24 horas (semelhante à quantidade registrada no



**Figura 1. Probabilidade de ausência de morte ou incapacidade persistente 1 ano após a cirurgia.**

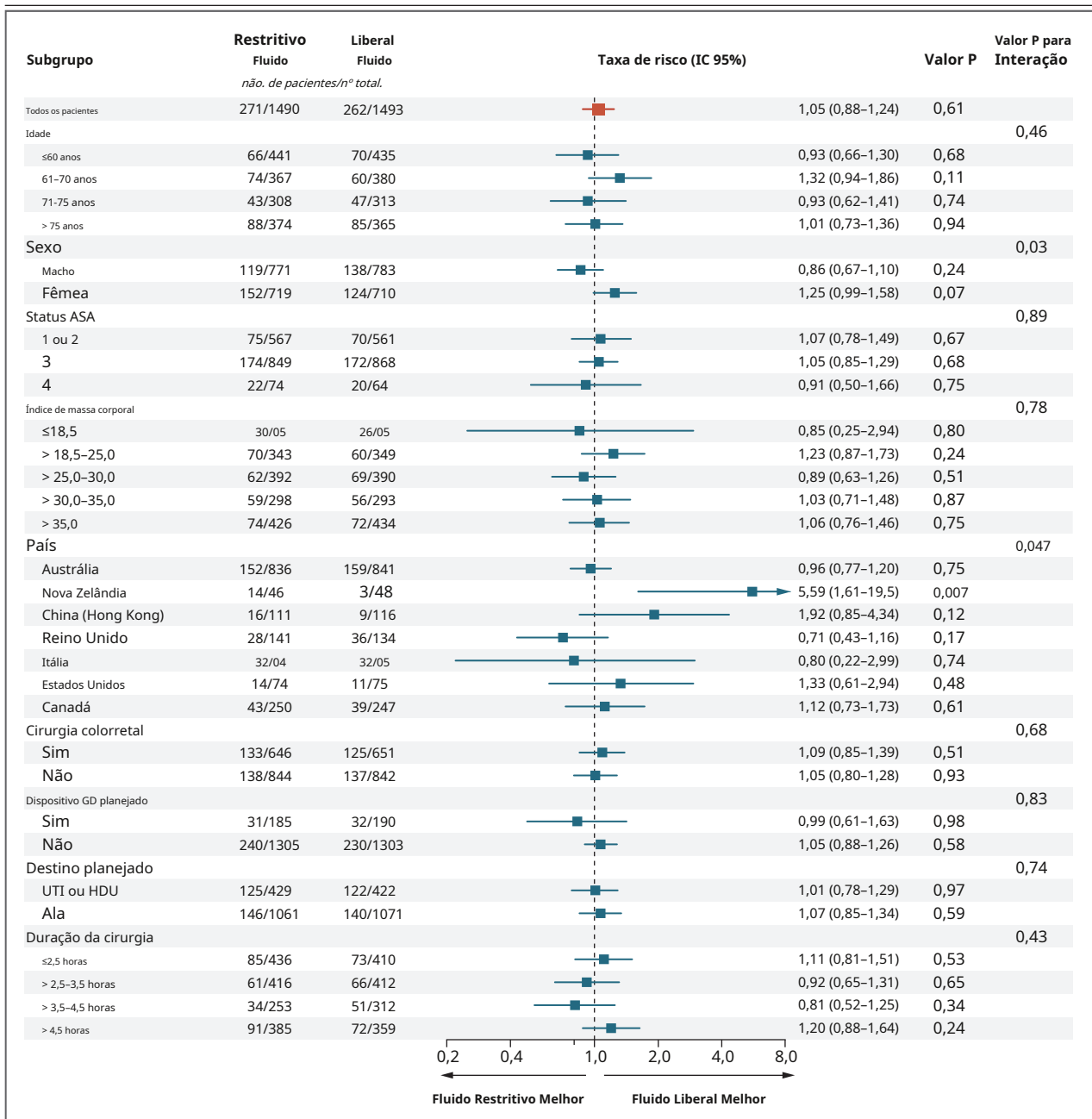
Com um acompanhamento médio de 366 dias, a taxa de sobrevivência livre de incapacidade em 1 ano foi de 81,9% no grupo de fluidos restritivos e de 82,3% no grupo de fluidos liberais (taxa de risco para morte ou incapacidade, 1,05; intervalo de confiança de 95% , 0,88 a 1,24; P = 0,61).

dados de registro<sup>24</sup> e análises agrupadas de ensaios).<sup>10,25</sup>

Em estudos anteriores, a reposição restritiva de fluidos intraoperatória variou de 1,0 a 2,7 litros, em comparação com 2,8 a 5,4 litros em regimes liberais de fluidos.<sup>34</sup> As recomendações atuais sugerem evitar um ganho de peso superior a 2,5 kg,<sup>14,16</sup> um ponto de corte que foi alcançado na maioria dos pacientes em nosso estudo, incluindo aqueles no grupo de fluidos liberais.

Nossos achados não devem ser usados para apoiar a administração excessiva de fluido intravenoso. Em vez disso, mostram que um regime que inclui uma administração moderadamente liberal de fluidos é mais seguro do que um regime restritivo. Existe uma crença de que o edema induzido por fluidos prejudica a cicatrização de feridas. Em contraste, identificamos uma maior taxa de infecção do sítio cirúrgico no grupo de fluidos restritivos, possivelmente devido à ferida ou hipoperfusão anastomótica. A restrição de líquidos aumentará inevitavelmente a necessidade de terapia vasopressora, a menos que a hipotensão seja ignorada.

Nosso teste tem certas limitações. Obviamente, os médicos não podiam administrar fluidos intravenosos de forma cega. Esta falta de cegamento pode



**Figura 2.** Razões de risco para morte ou incapacidade em subgrupos pré-especificados.

As únicas interações significativas entre atribuição de grupo e subgrupo foram para sexo e país, com uma diferença significativa entre grupos para residência na Nova Zelândia. O índice de massa corporal é o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. Os critérios da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) para o estado físico incluem uma classificação para saúde normal (1), doença sistêmica leve (2), doença sistêmica grave (3) e doença sistêmica grave que é uma ameaça constante à vida (4). GD denota unidade de alta dependência de HDU direcionada por objetivos e unidade de terapia intensiva de UTI.

introduziram preconceitos na documentação e em algum monitoramento dos resultados. O estudo foi pragmático e incluiu uma série de cirurgias abdominais com o objetivo de generalização. Menor que

metade dos pacientes foi tratada de acordo com os princípios ERAS, fator que não influenciou os efeitos globais da intervenção com fluidos. O ensaio ditou a administração de fluidoterapia

durante e nas primeiras 24 horas após a cirurgia, quando a maior parte do fluido intravenoso é administrada; entretanto, a administração de fluidoterapia posterior não foi controlada. Muitos pacientes não puderam ser pesados nos dias 1 a 3. Identificamos um risco menor de sobrevida livre de incapacidade no grupo de líquidos restritivos entre pacientes na Nova Zelândia. Este achado secundário baseou-se num pequeno número de acontecimentos e não pode ser explicado pelo desequilíbrio basal, pelo que pode ser espúrio. Alguns dos resultados para resultados secundários podem ser espúrios devido a um erro de nível alfa. No entanto, o risco de lesão renal aguda no grupo de restrição hídrica foi altamente significativo e coerente no contexto da oligúria e do uso de terapia de reposição renal.

Concluindo, em pacientes com risco aumentado de complicações durante abdominais maiores

cirurgia final, um regime restritivo de fluidos não foi associado a uma taxa mais elevada de sobrevida livre de incapacidade do que um regime liberal de fluidos 1 ano após a cirurgia. No entanto, o regime restritivo foi associado a uma maior taxa de lesão renal aguda.

Apoiado por uma doação (ID1043755) do Conselho Nacional Australiano de Saúde e Pesquisa Médica (NHMRC), do Colégio de Anestesiologistas da Austrália e da Nova Zelândia, da Universidade Monash, uma doação (ID14/222) do Conselho de Pesquisa em Saúde da Nova Zelândia e do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde do Reino Unido. Drs. Myles e Bellomo são apoiados pelas bolsas australianas NHMRC Practitioner Fellowships.

Os formulários de divulgação fornecidos pelos autores estão disponíveis em NEJM.org.

Agradecemos a Adam Meehan pelo gerenciamento de dados, construção do banco de dados eletrônico acessado pela Web e fornecimento do serviço de randomização baseado na Web; Monty Mythen e David McIlroy e todos os membros dos comitês que supervisionam o julgamento; e a Rede de Ensaios Clínicos do Colégio de Anestesiologistas da Austrália e da Nova Zelândia.

## Apêndice

Os nomes completos e títulos acadêmicos dos autores são os seguintes: Paul S. Myles, MPH, D.Sc., Rinaldo Bellomo, MD, Tomas Corcoran, MD, Andrew Forbes, Ph.D., Philip Peyton, MD, Ph.D., David Story, MD, Chris Christophi, MB, BS, Kate Leslie, MD, Shay McGuinness, MB, Ch.B., Rachael Parke, MPH, Jonathan Serpell, MD, Matthew TV Chan, MB, BS, Thomas Painter, MB, Ch.B., Stuart McCluskey, MD, Ph.D., Gary Minto, MB, Ch.B., e Sophie Wallace, MPH

As afiliações dos autores são as seguintes: Alfred Hospital (PSM, JS, SW), Monash University (PSM, RB, TC, AF, KL, JS, SW) e a Universidade de Melbourne (RB, PP, DS, CC, KL), Melbourne, VIC, Austin Hospital, Heidelberg, VIC (RB, PP, DS, CC), Royal Perth Hospital e University of Western Australia, Perth (TC), Royal Melbourne Hospital, Parkville, VIC (KL) e Royal Adelaide Hospital and Discipline of Acute Care Medicine, University of Adelaide, Adelaide, SA (TP) — todos na Austrália; Hospital Municipal de Auckland, Auckland, e Instituto de Pesquisa Médica da Nova Zelândia, Wellington — ambos na Nova Zelândia (S. McGuinness, RP); a Universidade Chinesa de Hong Kong, Hong Kong (MTVC); Rede Universitária de Saúde, Toronto (S. McCluskey); e Derriford Hospital, Plymouth, Reino Unido (GM).

## Referências

- Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Estimativa do volume global de cirurgias em 2012: uma avaliação que apoia melhores resultados de saúde. *Lanceta* 2015; 385:Suplemento 2:S11.
- Shires T, Williams J, Brown F. Alteração aguda nos fluidos extracelulares associados a procedimentos cirúrgicos importantes. *Ann Surg* 1961;154:803-10.
- Arkiliç CF, Taguchi A, Sharma N, et al. A administração suplementar de fluidos perioperatórios aumenta a pressão de oxigênio nos tecidos. *Cirurgia* 2003;133:49-55.
- Mythen MG, Webb AR. O papel da hipoperfusão da mucosa intestinal na patogênese da disfunção orgânica pós-operatória. *Cuidados Intensivos Med* 1994;20:203-9.
- Davies SJ, Wilson RJ. Otimização pré-operatória do paciente cirúrgico de alto risco. *Ir J Anaesth* 2004;93:121-8.
- Boyd O, Grounds RM, Bennett ED. Um ensaio clínico randomizado sobre o efeito do aumento perioperatório deliberado do fornecimento de oxigênio na mortalidade em pacientes cirúrgicos de alto risco. 270:2699-707.
- Wilson J, Woods I, Fawcett J, et al. Reduzindo o risco de cirurgia eletiva de grande porte: ensaio clínico randomizado de pré-operatório
- otimização ativa do fornecimento de oxigênio. *BMJ* 1999;318:1099-103.
- Tambyraja AL, Sengupta F, MacGregor AB, Bartolo DC, Fearon KC. Padrões e resultados clínicos associados à administração intravenosa rotineira de sódio e fluidos após ressecção colorretal. *Mundial J Surg* 2004;28:1046-51.
- 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: 641-8.
- Boland MR, Noorani A, Varty K, Coffey JC, Agha R, Walsh SR. Restrição de fluidos perioperatórios em cirurgia abdominal de grande porte: revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Mundial J Surg* 2013;37:1193-202.
- Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Efeito do equilíbrio de sal e água na recuperação da função gastrointestinal após ressecção colônica eletiva: um ensaio clínico randomizado. *Lancet* 2002;359:1812-8.
- Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, e outros. Diretrizes para cuidados perioperatórios em cirurgia eletiva de cólon: recomendações da sociedade Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Clin Nutr* 2012;31:783-800.
- Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G, Weissman C, Einav S, Matot I. Efeito do gerenciamento de fluidos intraoperatórios no resultado após cirurgia intraabdominal. *Anesthesiologia* 2005;103:25-32.
- 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 Anesthesiol Scand* 2016;60:289-334.
- Fluidoterapia intravenosa em adultos hospitalizados: diretriz clínica CG174. Londres: Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados, 2017 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>).
- Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Recuperação aprimorada após cirurgia: uma revisão. *JAMA Surg* 2017;152:292-8.
- Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Estratégias de gerenciamento de fluidos perioperatórios em cirurgias de grande porte: uma meta-análise estratificada. *Anesth Analg* 2012; 114:640-51.
- Arieff AI. Pulmo pós-operatório fatal

edema nasal: patogênese e revisão de literatura. *Baú* 1999;115:1371-7.

**19.** Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Equilíbrio hídrico e lesão renal aguda. *6*:107-15.

**20.** Ratner AJ, Lysenko ES, Paul MN, Weiser JN. Respostas pró-inflamatórias sinérgicas induzidas pela colonização polimicrobiana de superfícies epiteliais. *Proc Natl Acad Sci EUA* 2005;102:3429-34.

**21.** Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G. Colóides versus cristaloides e tensão de oxigênio nos tecidos em pacientes submetidos a cirurgia abdominal de grande porte. *Anesth Analg* 2001; 93:405-9.

**22.** Myles P, Bellomo R, Corcoran T, et al. Fluidoterapia restritiva versus liberal em cirurgia abdominal de grande porte (RELIEF): justificativa e desenho para um ensaio multicêntrico randomizado. *BMJ Open* 2017;7(3):e015358.

**23.** Relatório mundial sobre deficiência: apêndice técnico C. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2011:287-94 ([http://www.who.int/disability/world\\_report/2011/report.pdf](http://www.who.int/disability/world_report/2011/report.pdf)).

**24.** Thacker JK, Mountford WK, Ernst FR, Krukas MR, Mythen MM. Variabilidade e associação da utilização de fluidos perioperatórios

ção com resultados: considerações para esforços de recuperação aprimorados em amostras de populações cirúrgicas dos EUA. *Ann Surg* 2016;263: 502-10.

**25.** Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Metaanálise de administração de fluidos padrão, restritiva e suplementar em cirurgia colorretal. *Br J Surg* 2009;96:331-41.

**26.** Stark PA, Myles PS, Burke JA. Desenvolvimento e avaliação psicométrica de um escore de qualidade de recuperação pós-operatória: o QoR-15. *Anesthesiology* 2013;118:1332-40.

**27.** Shulman MA, Myles PS, Chan MT, McIlroy DR, Wallace S, Ponsford J. Medição da sobrevivência livre de incapacidade após a cirurgia. *Anesthesiology* 2015;122:524-36.

**28.** Kellum JA, Lameire N. Diagnóstico, avaliação e tratamento da lesão renal aguda: um resumo KDIGO. *Cuidado Crítico* 2013;17:204.

**29.** Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, e outros. Lesão renal aguda em pacientes com lesão pulmonar aguda: impacto do acúmulo de líquidos na classificação da lesão renal aguda e resultados associados. *Crit Care Med* 2011;39:2665-71.

**30.** Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI. Analgesia peridural perioperatória para cirurgia abdominal de grande porte para câncer e sobrevida livre de recorrência: ensaio randomizado. *BMJ* 2011;342:d1491.

**31.** Mamidanna R, Burns EM, Garrafa A, et al. Risco reduzido de morbidade e mortalidade médica em pacientes selecionados para ressecção colorretal laparoscópica na Inglaterra: um estudo de base populacional. *Arco Surg* 2012; 147:219-27.

**32.** Holm S. Um procedimento simples de teste múltiplo sequencialmente rejeitado. *Scand J Stat* 1979;6:65-70.

**33.** Varadhan KK, Lobo DN. Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados de fluidoterapia intravenosa em grandes cirurgias abdominais eletivas abertas: acertando o equilíbrio. *Proc Nutr Soc* 2010;69:488-98.

**34.** Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. Fluidoterapia perioperatória 'liberal' vs. 'restritiva' - uma avaliação crítica das evidências. *Acta Anesthesiol Scand* 2009;53:843-51.

**35.** Bellamy MC. Molhado, seco ou algo mais? *Ir J Anaesth* 2006;97:755-7.

Copyright © 2018 Sociedade Médica de Massachusetts.

#### MÉTRICAS DE ARTIGO AGORA DISPONÍVEIS

Visite a página do artigo em [NEJM.org](http://NEJM.org) e clique em Métricas para visualizar métricas abrangentes e cumulativas do artigo compiladas de várias fontes, incluindo Altmetrics. [www.nejm.org/about-nejm/article-metrics](http://www.nejm.org/about-nejm/article-metrics).