

Leandro Utino Taniguchi^{1,2}, Fernando Godinho Zampieri^{1,3}, Antonio Paulo Nassar Jr.^{1,4}

Aplicabilidade das variações respiratórias do volume sistólico e seus substitutos para predição da responsividade dinâmica a fluidos em pacientes críticos: uma revisão sistemática sobre a prevalência das condições requeridas

Applicability of respiratory variations in stroke volume and its surrogates for dynamic fluid responsiveness prediction in critically ill patients: a systematic review of the prevalence of required conditions

1. Disciplina de Emergências Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

2. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.

3. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo (SP), Brasil.

4. Unidade de Terapia Intensiva de Adultos, A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os dados publicados em relação à prevalência das condições requeridas para avaliação apropriada em pacientes críticos.

Métodos: Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE, *Scopus* e *Web of Science* para identificar estudos que discutiam a prevalência de condições validadas para avaliação da responsividade a fluidos com uso de variações respiratórias do volume sistólico ou algum outro substituto em pacientes críticos adultos. O desfecho primário foi a prevalência de adequação para avaliação da responsividade. O objetivo secundário foi o tipo e a prevalência de pré-requisitos avaliados para definir a adequação.

Resultados: Incluíram-se cinco estudos (14.804 pacientes). Observaram-se

elevadas heterogeneidades do ponto de vista clínico e estatístico ($I^2 = 98,6\%$), o que impediu o agrupamento dos resultados em uma conclusão sumarizada significativa. A limitação mais frequentemente identificada foi a ausência de ventilação mecânica invasiva com volume corrente $\geq 8\text{mL/kg}$. A adequação final para avaliação da responsividade a fluidos foi baixa (em quatro estudos, variou entre 1,9 e 8,3% e, em um estudo, foi de 42,4%).

Conclusão: A aplicabilidade na prática diária de índices dinâmicos de responsividade da pré-carga que demandam interações cardiopulmonares pode ser limitada.

Descritores: Cuidados críticos; Monitorização fisiológica; Hemodinâmica; Hidratação

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 1º de agosto de 2016

Aceito em 17 de agosto de 2016

Autor correspondente:

Leandro Utino Taniguchi
Disciplina de Emergências Clínicas,
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar,
sala 6.040
CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: leandrout@hotmail.com

Nota de esclarecimento: O Dr. Taniguchi, Editor de Seção da Revista Brasileira de Terapia Intensiva, não foi envolvido na avaliação ou decisão sobre publicação deste artigo.

Editor responsável: Glauco Adrieno Westphal

DOI: 10.5935/0103-507X.20170011

INTRODUÇÃO

A ressuscitação hídrica é uma das intervenções mais importantes nos pacientes com insuficiência circulatória aguda. Espera-se que a expansão do volume ofereça um benefício dinâmico para aumento da pré-carga cardíaca, acompanhada por amplitude similar de aumento no volume sistólico (responsividade à pré-carga).^(1,2) Espera-se que, quando a administração ocorre em momento oportuno, esta melhora do débito cardíaco leve a alívio dos déficits de perfusão.⁽³⁾ No entanto, o balanço hídrico positivo tem sido cada vez mais associado à morbidade e à mortalidade na doença crítica.⁽⁴⁻⁶⁾ Assim, a administração de fluidos deve ser titulada por meio de parâmetros precisos, como índices dinâmicos de responsividade a fluidos (por exemplo, variação do volume sistólico).^(7,8)

Uma das principais limitações da maioria destes parâmetros dinâmicos é a necessidade de utilizar ventilação mecânica invasiva no modo controlado com volume corrente (Vc) adequado.⁽⁹⁾ Outras exigências são ritmo sinusal, presença de acesso arterial e dispositivos de monitoramento apropriados.⁽⁸⁾ Tais limitações podem minar a aplicabilidade de prática destes parâmetros junto ao leito do paciente. Na verdade, alguns estudos sugerem que é exatamente isto que ocorre.^(10,11) O objetivo desta revisão sistemática foi estimar a prevalência das condições necessárias para avaliação da variação do volume sistólico (VVS) ou outros substitutos similares (por exemplo, variação da pressão de pulso - VPP) para responsividade a fluidos em pacientes críticos.

MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica

Foram identificados estudos por meio de pesquisa padronizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Scopus e Web of Science. Foi utilizada uma estratégia de busca sensível com utilização dos termos: “*fluid responsiveness*” OR “*preload responsiveness*” OR “*volume responsiveness*” AND “*prevalence*” OR “*incidence*” OR “*applicability*” OR “*suitability*”. Foram também pesquisadas as referências dos estudos incluídos e os arquivos pessoais. A estratégia de busca se restringiu a estudos com objetivo de avaliar a responsividade a fluidos em pacientes adultos publicados antes de 1º de dezembro de 2015. Não utilizamos filtros de restrição quanto a idiomas. Os títulos e resumos foram analisados quanto à elegibilidade, obtendo-se cópias dos artigos na íntegra quando estes foram considerados potencialmente relevantes. Dois revisores independentes fizeram uma avaliação padronizada da elegibilidade. As discordâncias foram resolvidas por consenso. Utilizamos como orientação a declaração PRISMA,⁽¹²⁾ e a revisão sistemática foi registrada na base de dados PROSPERO (CRD42016032769).

Seleção dos artigos

Incluímos artigos que preenchiam os seguintes critérios: tinham como objetivo avaliar a prevalência de condições validadas para aferição da responsividade a fluidos utilizando VVS ou algum outro substituto em uma população de pacientes críticos ou cirúrgicos adultos; descreviam a proporção de pacientes com as condições requeridas para avaliar a responsividade a fluidos: ventilação mecânica invasiva, ausência de esforços respiratórios, ritmo sinusal, “Vc adequado” (conforme definição de cada estudo) e limite definido para sua adequação.

Extração dos dados

Desenvolveu-se um formulário para extração dos dados. Dois dos autores extraíram, de forma independente, os seguintes dados dos estudos incluídos: ano de publicação, país, tipo de estudo (transversal ou coorte) e número total de pacientes avaliados. Do número total de pacientes, registrou-se a proporção daqueles com ventilação mecânica invasiva, sem esforços respiratórios e com ritmo sinusal. Quando disponível, foram coletados os dados relativos ao número de pacientes com acesso arterial, vasopressores, ponto de corte para pressão expiratória final positiva (PEEP) e Vc considerados inadequados para avaliação da responsividade a fluidos (e o número de pacientes ventilados com níveis abaixo daquele ponto de corte), proporção entre frequência cardíaca e frequência respiratória (FC/FR) > 3,6⁽¹³⁾ e complacência total do sistema respiratório ($C_{\text{tsr}} > 30\text{mL/cmH}_2\text{O}$).⁽¹⁴⁾

O risco de viés nos estudos individuais não foi checado, pois só planejamos incluir estudos de prevalência, em que variáveis comumente verificadas em avaliações de qualidade (como seleção de casos, controles ou coortes, avaliação de exposição e o seguimento dos pacientes) não são usualmente avaliados.

Avaliação de desfechos

O desfecho primário foi a prevalência de adequação para avaliação da responsividade a fluidos, definida como o número de pacientes com ventilação mecânica invasiva com Vc acima do limite identificado, sem esforços respiratórios e com ritmo sinusal regular.

Foi planejada uma metanálise formal, porém não realizada, em razão da heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 98,6\%$).⁽¹⁵⁾

RESULTADOS

Dentre as 84 publicações obtidas por meio da pesquisa eletrônica nas bases de dados, incluímos 5 estudos (Figura 1).^(10,11,16-18) Tratavam-se de um estudo prospectivo,⁽¹¹⁾ dois retrospectivos^(16,17) e dois estudos clínicos de prevalência de 1 dia.^(10,18) Um estudo foi realizado na sala cirúrgica⁽¹⁶⁾ e os demais em unidades de terapia intensiva (UTI). O estudo conduzido por Benes et al. selecionou uma população em que se avaliaram as condições necessárias para averiguação da responsividade à pré-carga apenas em pacientes com as condições a seguir: sepse, trauma, pós-operatório e após parada cardíaca.⁽¹⁷⁾ Três estudos incluíram pacientes em mais de um centro (Quadro 1).

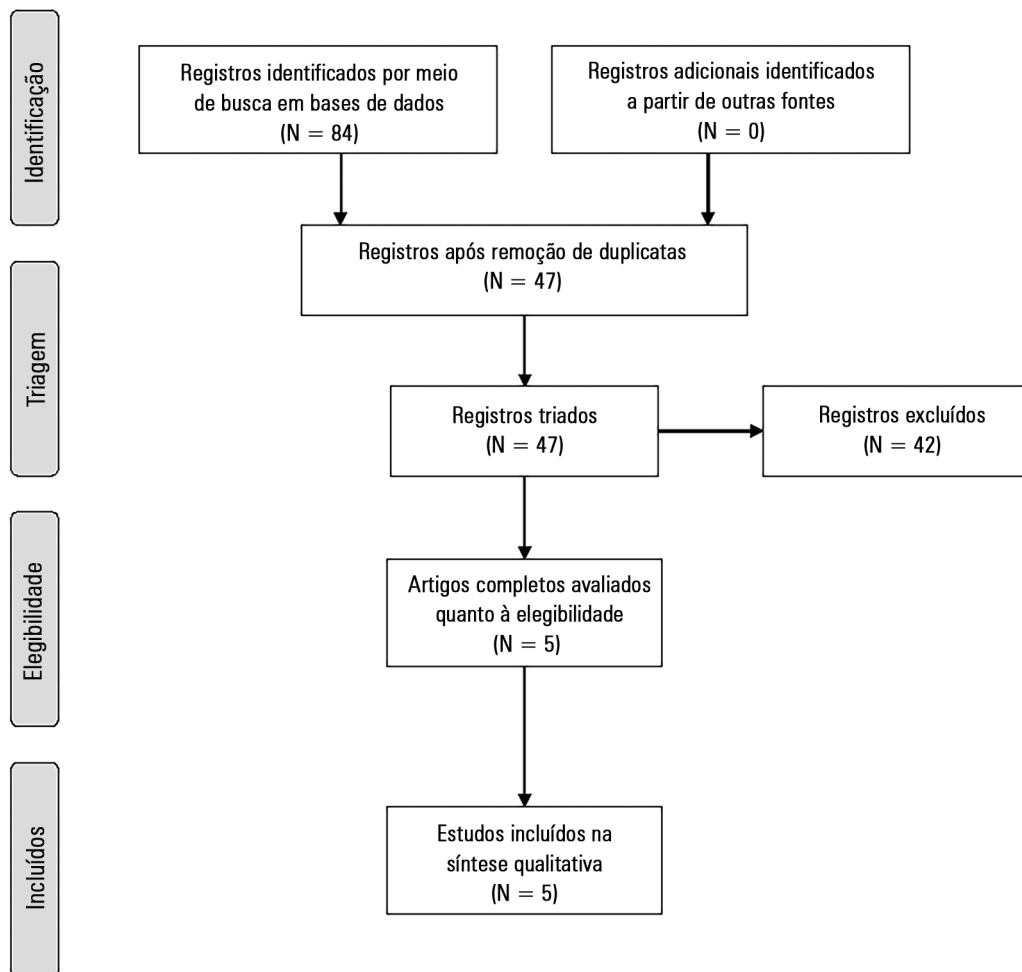


Figura 1 - Fluxograma do estudo.

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos

Estudo	País	Tipo de estudo	Local	Número de centros
Mahjoub et al. ⁽¹⁰⁾	França	Transversal	UTI	26
Mendes et al. ⁽¹¹⁾	Brasil	Prospectivo	UTI	2
Maguire et al. ⁽¹⁶⁾	Estados Unidos	Retrospectivo	Sala cirúrgica	1
Benes et al. ⁽¹⁷⁾	República Checa	Retrospectivo	UTI	1
Fischer et al. ⁽¹⁸⁾	França	Transversal	UTI	36

UTI - unidade de terapia intensiva.

O quadro 2 apresenta as características dos pacientes avaliados nos estudos incluídos. O número total de pacientes avaliados foi 14.804. Como um todo, exceto quanto a um estudo, mais de metade dos pacientes estavam em uso de ventilação mecânica. Entretanto apenas um estudo relatou que a maioria dos pacientes estava livre de esforços respiratórios. Observamos também que o uso de acessos arteriais foi variável entre os estudos (15,7 a 81%), assim

como a administração de vasopressores. Seu uso variou de apenas 192 (4%) de 4.792 pacientes que tinham as condições necessárias para avaliação da responsividade a fluidos no estudo de Maguire et al.⁽¹⁶⁾ até 59% dos pacientes críticos do estudo de Benes et al.⁽¹⁷⁾ Todos os demais estudos em pacientes críticos tiveram baixo uso de vasopressores (13,5 a 28,5%).

Quadro 2 - Prevalência das condições que afetam a avaliação da responsividade a fluidos nos estudos incluídos

Estudo	Número de pacientes	Ventilação mecânica	Ventilação mecânica controlada	Volume corrente $\geq 8\text{mL/kg}$	Ritmo sinusal	Acesso arterial	Apropriado para avaliar responsividade a fluidos
Mahjoub et al. ⁽¹⁰⁾	311	158 (50,8)	44 (14,1)	12 (3,8)	274 (88,1)	170 (54,7)	12 (3,8)
Mendes et al. ⁽¹¹⁾	424	106 (25,0)	33 (7,8)	12 (2,8)	404 (95,2)	69 (16,3)	12 (2,8)
Maguire et al. ⁽¹⁶⁾	12.308	7.754 (63,0)	ND	5.046 (41,0)	ND	1.936 (15,7)	4.792 (38,9) [†] 1.019 (8,3) [‡]
Benes et al. ⁽¹⁷⁾	1.296	1.073 (82,8)	983 (75,8)	585 (45,1)	1.191 (91,9)	1.050 (81,0)	549 (42,4)
Fischer et al. ⁽¹⁸⁾	465	282 (60,6)	127 (27,3)	25 (5,4)	408 (87,7)	324 (69,7)	9 (1,9)

ND - não disponível. [†] dados para variações respiratórias da amplitude de onda na pletismografia; [‡] dados para variação da pressão de pulso. Dados apresentados como número de pacientes (porcentagem do número total de pacientes).

Dois estudos relataram uso de valores de corte da PEEP para avaliação da responsividade a fluidos. Maguire et al.⁽¹⁶⁾ definiram como $5\text{cmH}_2\text{O}$, sendo que 56,4% dos pacientes mecanicamente ventilados tinham PEEP igual ou inferior a este limite. Benes et al.⁽¹⁷⁾ definiram como ponto de corte para PEEP o nível de $10\text{cmH}_2\text{O}$, sendo que 52,9% dos pacientes mecanicamente ventilados tinham nível de PEEP igual ou inferior a este limite. Todos os estudos identificados utilizaram 8mL/kg de V_c como nível de corte para validade do VVS ou substituto.

Mahjoub et al.⁽¹⁰⁾ também obtiveram dados de outros critérios fisiológicos para avaliar a responsividade a fluidos e identificaram que dez (3,2%) pacientes tinham $FC/FR > 3,6$ e oito (2,6%) pacientes tinham $C_{tsr} > 30\text{mL/cmH}_2\text{O}$. Fischer et al.⁽¹⁸⁾ identificou 177 (38,1%) com $FC/FR > 3,6$ e 108 (23,2%) com $C_{tsr} > 30\text{mL/cmH}_2\text{O}$. Além disto, consideraram uma velocidade sistólica no nível anular da tricúspide acima de $0,15\text{ ms}^{-1}$ como adequada para avaliar a responsividade da pré-carga, sendo que apenas seis pacientes (2%) preenchiam este critério, assim como todas as demais condições necessárias para esta avaliação (ventilação mecânica, ritmo regular, ausência de respiração espontânea, $V_c > 8\text{mL/kg}$, $FC/FR > 3,6$, e $C_{tsr} > 30\text{mL/cmH}_2\text{O}$).

Em geral, as condições exigidas para avaliação coincidiram, isto é, ventilação mecânica invasiva, ausência de esforços respiratórios, V_c acima do limite identificado (8mL/kg de peso corpóreo em todos os estudos), e a necessidade de ritmo sinusal foi baixa nos três estudos em UTI (1,9 a 3,8%). Em contraste, dois estudos identificaram uma proporção mais elevada (38,9 e 42,4%) de pacientes que apresentavam as condições exigidas para avaliação da responsividade a fluidos. Um destes estudos só incluiu pacientes cirúrgicos⁽¹⁶⁾ e o outro, uma população selecionada de pacientes críticos (Quadro 2).⁽¹⁷⁾ Convém notar que o estudo de Maguire et al.⁽¹⁶⁾ avaliou a proporção de pacientes que atendiam os critérios tanto para variações respiratórias na amplitude de ondas de pletismografia (38,9% da população) como para VPP (8,3% da população total).

DISCUSSÃO

Considerando que se tem defendido que os parâmetros “dinâmicos” (como VVS e VPP) têm maior precisão para prever a responsividade a fluidos,^(1,19,20) sua aplicabilidade no contexto da vida real, junto ao leito do paciente, é uma questão importante, em razão de suas conhecidas limitações. Nesta revisão sistemática, pudemos observar que: (1) existe uma carência de estudos a respeito da prevalência dos requisitos para a correta aplicação de parâmetros dinâmicos dependentes da respiração; (2) a literatura disponível tem acentuada heterogeneidade; (3) no máximo, estes parâmetros puderam ser aplicados a 42% dos pacientes de UTI, porém, em geral, o foi a menos de 10%.

Após a publicação de Michard et al. a respeito da utilidade da VPP no início dos anos 2000,⁽²¹⁾ observou-se muito entusiasmo a respeito dos índices dinâmicos para prever a responsividade a fluidos, porém se identificaram muitas limitações das variações respiratórias do volume sistólico ou de seus substitutos. A mais importante delas é a exigência absoluta de ausência de esforços respiratórios espontâneos (isto é, ventilação mecânica invasiva no modo controlado).^(22,23) Observamos grande variabilidade na prevalência de ventilação mecânica invasiva (de 25 a 82,8%), provavelmente em razão da mescla de casos entre os estudos. É digno de nota que o estudo de Benes et al., que demonstrou a proporção mais elevada de pacientes mecanicamente ventilados, só avaliou um grupo muito selecionado de pacientes graves.⁽¹⁷⁾ Mesmo o estudo de Mendes et al.,⁽¹¹⁾ com a menor prevalência de ventilação mecânica invasiva (25%), apresentou valores similares aos de um grande estudo de coorte multicêntrico de ventilação mecânica.⁽²⁴⁾ Mais recentemente, o estudo LUNG-SAFE avaliou 459 UTI em 50 países diferentes e observou proporção de 46,5% de ventilação mecânica invasiva entre pacientes críticos.⁽²⁵⁾

Além da ausência de esforços respiratórios, outra limitação é a necessidade de um determinado nível de variação

na pressão intratorácica positiva, em razão do Vc (geralmente um limite de $Vc \geq 8\text{mL/kg}$, conforme observado na revisão sistemática).^(9,26) Observamos que a proporção de pacientes críticos com ventilação mecânica invasiva e volumes correntes acima de 8mL/kg é substancialmente baixa (geralmente menos de 10% em três dos estudos incluídos). Isto pode ser em razão da literatura recente, que demonstrou que mesmo pequenos períodos de ventilação não protetora em pacientes suscetíveis podem causar lesões.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Outras limitações são a ausência de arritmia cardíaca e a presença de um acesso arterial, cuja prática de inserção é também altamente variável entre as unidades, com baixas medianas de uso nas UTI dos Estados Unidos, de 22,4% nas unidades clínicas e 51,7% nos pacientes com uso de vasopressores.⁽³⁰⁾ Assim, a prevalência das condições exigidas para aplicação correta dos índices de responsividade a fluidos dependentes do sistema respiratório é muito baixa - mais comumente menor que 10% nos estudos incluídos. Se forem avaliados também outros fatores de confusão (como $FC/FR > 3,6$,⁽¹³⁾ baixa complacência respiratória,⁽¹⁴⁾ hipertensão intra-abdominal⁽³¹⁾ e hipertensão pulmonar⁽³²⁾), a previsão é de valores muito baixos, limitando assim a aplicabilidade desta avaliação hemodinâmica junto ao leito do paciente.

Pode-se argumentar que deveria ter sido tentada uma metanálise formal para resumir os resultados. Entretanto, considerando-se a elevada heterogeneidade estatística detectada, consideramos que qualquer tentativa de agrupar os resultados seria imprópria. Observou-se relevante heterogeneidade clínica entre os estudos selecionados: a mescla de casos clínicos e pacientes cirúrgicos, o local (UTI ou sala cirúrgica), as diferentes definições de adequação para aplicação final dos parâmetros dinâmicos, o tempo de permanência por ocasião da avaliação. Isto deve ser considerado ao se interpretar a porcentagem final de pacientes com condições válidas para VVS ou VPP, com variação de 1,9% a 42,4%. O Grupo Cochrane sugere que, ao se detectar uma heterogeneidade significativa, uma das possibilidades é não agrupar os dados.⁽¹⁵⁾ Lamentavelmente, em razão do número limitado de estudos, uma metarregressão, que poderia ser outra opção, também seria inapropriada.

Outros podem também argumentar que, nas fases iniciais da ressuscitação hídrica, quando a administração de volume tem seus maiores efeitos microcirculatórios,⁽³⁾ a presença das condições exigidas seria provavelmente mais frequente, especialmente nos pacientes críticos mais graves. Na verdade, o único estudo identificado em nossa revisão sistemática que lidou especificamente com esta fase inicial é também aquele com a prevalência mais elevada - o estudo de Benes et al.⁽¹⁷⁾ Entretanto, mesmo em pacientes

sépticos, nos quais a administração em tempo oportuno de fluidos é considerada uma das mais importantes intervenções para preservação da vida,⁽²⁾ em três recentes grandes estudos randomizados e controlados com relação ao cuidado hemodinâmico precoce, segundo protocolo, observou-se que cerca de 20% dos pacientes incluídos tinham ventilação mecânica invasiva nas primeiras 6 horas.⁽³³⁻³⁵⁾ Assim, mesmo nesta importante fase inicial, apenas uma minoria dos pacientes poderia ter sido corretamente avaliada com uso de parâmetros dinâmicos. Publicaram-se algumas alternativas para aplicação em pacientes com atividade de respiração espontânea independentemente do ritmo cardíaco. A elevação passiva dos membros inferiores é uma manobra modificadora da pré-carga que já demonstrou ser um excelente preditor da responsividade a fluidos (em recente metanálise, o valor combinado da área sob a curva *Receiver Operating Characteristics* - ROC foi de 0,95).⁽³⁶⁾

Um comentário final diz respeito à observação em algumas publicações recentes de que a utilização de VPP mesmo em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo ventilados com baixo Vc pode ser possível.^(37,38) Nesta população, valores mais altos de VPP podem ser preditivos de responsividade a fluidos, provavelmente em razão da baixa variação das pressões intratorácicas induzida por ventilação mecânica com baixo Vc. Assim, mesmo com “ventilação protetora”, VPP (e provavelmente VVS) podem justificar-se, porém utilizando limites elevados. Apesar disto, devem ser salientados alguns aspectos negativos. Biaisi et al. aplicaram uma abordagem de “zona cinzenta” a uma grande coorte de pacientes com ventilação mecânica e observaram que em 62% deles valores entre 4 e 17% poderiam não prever a responsividade a fluidos.⁽³⁹⁾ Mesmo que se aplique este raciocínio para ponderar a proporção risco/benefício de administrar ou suspender a administração de fluidos (ou seja, decidir quanto à infusão de fluidos em pacientes com determinados valores de VPP para corrigir a falta de perfusão mesmo quando submetidos à ventilação protetora), esta tem um efeito na microcirculação, que é dependente do tempo.⁽³⁾ Desta forma, nas fases iniciais da administração de fluidos, a aplicação de VPP para titular a infusão de fluidos (como na sala cirúrgica) pode melhorar os desfechos,⁽⁴⁰⁾ porém mais tarde poderá levar a um acúmulo de fluidos sem melhorar perfusão.⁽³⁾

Nosso estudo tem alguns pontos fortes, porém também algumas limitações. Primeiramente, realizamos uma extensa e sistemática revisão da literatura quanto a possíveis artigos. Lamentavelmente, só foi possível incluir cinco estudos e, em razão da heterogeneidade, não foi possível realizar um agrupamento formal. Em segundo lugar, a população

estudada nos artigos incluídos era de pacientes em sala cirúrgica e na UTI, o que aumenta a possibilidade de generalizar, porém eleva também a heterogeneidade. Finalmente, até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática a respeito da prevalência de índices dinâmicos de responsividade a fluidos dependentes da respiração. No entanto, até mesmo este importante tema foi estudado em apenas uns poucos artigos, o que salienta a importante falta de conhecimento relativo a esta questão em diferentes situações.

CONCLUSÃO

A aplicabilidade de índices dinâmicos de responsividade à pré-carga, que requerem interações cardiopulmonares,

pode ter limitada utilidade clínica. É necessário que se obtenham mais informações para guiar a adequada ressuscitação hídrica em pacientes críticos.

Contribuição dos autores

LU Taniguchi, FG Zampieri e AP Nassar Jr. conceberam o conceito do estudo e ajudaram na redação do manuscrito. LU Taniguchi e AP Nassar Jr. prepararam as questões da pesquisa, revisaram os artigos e extraíram os dados. FG Zampieri procedeu à análise estatística. Todos os autores participaram da redação do manuscrito e o revisaram criticamente. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

ABSTRACT

Objective: The present systematic review searched for published data on the prevalence of required conditions for proper assessment in critically ill patients.

Methods: The Medline, Scopus and Web of Science databases were searched to identify studies that evaluated the prevalence of validated conditions for the fluid responsiveness assessment using respiratory variations in the stroke volume or another surrogate in adult critically ill patients. The primary outcome was the suitability of the fluid responsiveness evaluation. The secondary objectives were the type and prevalence of pre-requisites evaluated to define the suitability.

Results: Five studies were included (14,804 patients). High clinical and statistical heterogeneity was observed ($I^2 = 98.6\%$), which prevented us from pooling the results into a meaningful summary conclusion. The most frequent limitation identified is the absence of invasive mechanical ventilation with a tidal volume $\geq 8\text{mL/kg}$. The final suitability for the fluid responsiveness assessment was low (in four studies, it varied between 1.9 to 8.3%, in one study, it was 42.4%).

Conclusion: Applicability of the dynamic indices of preload responsiveness requiring heart-lung interactions might be limited in daily practice.

Keywords: Critical care; Monitoring, physiologic; Hemodynamics; Fluid therapy

REFERÊNCIAS

1. Monnet X, Teboul JL. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care*. 2013;17(2):217.
2. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726-34.
3. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36(6):949-55.
4. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009;76(4):422-7.
5. Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, Oliveira MC, Tierno PF, dal-Pizzol F, Silva UV, Knibel M, Nassar AP Jr, Alves RA, Ferreira JC, Teixeira C, Rezende V, Martinez A, Luciano PM, Schettino G, Soares M; ERICC (Epidemiology of Respiratory Insufficiency in Critical Care) investigators. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R63.
6. Besen BA, Gobatto AL, Melro LM, Maciel AT, Park M. Fluid and electrolyte overload in critically ill patients: An overview. *World J Crit Care Med*. 2015;4(2):116-29.
7. Mohsenin V. Assessment of preload and fluid responsiveness in intensive care unit. How good are we? *J Crit Care*. 2015;30(3):567-73.
8. Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring fluid therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009;23(2):159-71.
9. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent J. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. 2005;31(4):517-23.
10. Mahjoub Y, Lejeune V, Muller L, Perbet S, Zieleskiewicz L, Bart F, et al. Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study. *Br J Anaesth*. 2014;112(4):681-5.
11. Mendes PV, Rodrigues BN, Miranda LC, Zampieri FG, Queiroz EL, Schettino G, et al. Prevalence of ventilatory conditions for dynamic fluid responsiveness prediction in 2 tertiary intensive care units. *J Intensive Care Med*. 2016;31(4):258-62.
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
13. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahim F, Vincent JL. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology*. 2009;110(5):1092-7.

14. Monnet X, Bleibtreu A, Ferré A, Dres M, Gharbi R, Richard C, et al. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med*. 2012;40(1):152-7.
15. Ryan R; Cochrane Consumers and Communication Review Group. Heterogeneity and subgroup analyses in Cochrane Consumers and Communication Review Group reviews: planning the analysis at protocol stage [Internet]. 2014 [Available at: http://cccr.org/sites/cccr.org/files/uploads/Heterogeneity%26subgroup_analyses.pdf].
16. Maguire S, Rinehart J, Vakharia S, Cannesson M. Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: intraoperative applicability in a North American academic center. *Anesth Analg*. 2011;112(1):94-6.
17. Benes J, Zatloukal J, Kletecka J, Simanova A, Haidingerova L, Pradl R. Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states. *J Clin Monit Comput*. 2014;28(3):225-31.
18. Fischer MO, Mahjoub Y, Boisselier C, Tavernier B, Dupont H, Leone M, Lefrant JY, Gérard JL, Hanouz JL, Fellahi JL; Atlanrea groups. Arterial pulse pressure variation suitability in critical care: A French national survey. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015;34(1):23-8.
19. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000-8. Review.
20. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):650.
21. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):134-8.
22. Heenen S, De Backer D, Vincent JL. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care*. 2006;10(4):R102.
23. Soubrier S, Saulnier F, Hubert H, Delour P, Lenci H, Ominus T, et al. Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1117-24.
24. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, Raymondos K, Nin N, Hurtado J, Tomicic V, González M, Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Jibaja M, D'Empaire G, Sandi F, Matamis D, Montañez AM, Anzueto A; VENTILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):170-7.
25. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
26. Muller L, Louart G, Bousquet PJ, Candela D, Zoric L, de La Coussaye JE, et al. The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med*. 2010;36(3):496-503.
27. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
28. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2005;31(7):922-6.
29. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369(5):428-37.
30. Gershengorn HB, Garland A, Kramer A, Scales DC, Rubenfeld G, Wunsch H. Variation of arterial and central venous catheter use in United States intensive care units. *Anesthesiology*. 2014;120(3):650-64.
31. Jacques D, Bendjelid K, Duperret S, Colling J, Piriou V, Viale JP. Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study. *Crit Care*. 2011;15(1):R33.
32. Wyler von Ballmoos M, Takala J, Roeck M, Porta F, Tueller D, Ganter CC, et al. Pulse-pressure variation and hemodynamic response in patients with elevated pulmonary artery pressure: a clinical study. *Crit Care*. 2010;14(3):R111.
33. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-93.
34. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496-506.
35. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISE Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301-11.
36. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1475-83.
37. Huang CC, Fu JY, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Hsieh MJ, et al. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2810-6.
38. Freitas FG, Bafi AT, Nascente AP, Assunção M, Mazza B, Azevedo LC, et al. Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):402-8.
39. Biais M, Ehrmann S, Mari A, Conte B, Mahjoub Y, Desebbe O, Pottecher J, Lakhal K, Benzekri-Lefevre D, Molinari N, Boulain T, Lefrant JY, Muller L; AzuRea Group. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care*. 2014;18(6):587.
40. Benes J, Giglio M, Brienza N, Michard F. The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014;18(5):584.