

Carlos Corredor¹, Nishkantha Arulkumaran¹,
Jonathan Ball¹, Michael R Grounds¹, Mark A
Hamilton¹, Andrew Rhodes¹, Maurizio Cecconi¹

Otimização hemodinâmica em trauma grave: uma revisão sistemática e metanálise

Hemodynamic optimization in severe trauma: a systematic review and meta-analysis

1. Department of Intensive Care Medicine,
St George's Hospital - London, UK.

RESUMO

Objetivo: O trauma grave pode associar-se a ocorrência de importante choque hemorrágico e ao comprometimento da perfusão dos órgãos. Formulamos a hipótese de que o tratamento direcionado por objetivo conferiria benefícios em termos de morbidade e mortalidade, em casos graves de trauma.

Métodos: Realizamos uma busca sistemática nas bases de dados MedLine, Embase e *Cochrane Controlled Clinical Trials Register* com relação a pacientes vítimas de trauma grave. A mortalidade foi o desfecho primário dessa revisão. Os desfechos secundários incluíram taxas de complicações, duração da permanência no hospital e na unidade de terapia intensiva, e o volume de fluidos administrados. A metanálise foi realizada utilizando o programa de computador RevMan, e os dados apresentados são as *odds ratios* (OR) para desfechos dicotomizados e as diferenças médias e diferenças médias padrão para desfechos contínuos.

Resultados: Foram analisados quatro estudos clínicos randomizados e controlados, que incluíram 419 pacientes. O risco de mortalidade foi significativamente reduzido nos pacientes com tratamento

direcionado por objetivo, em comparação ao grupo controle (OR=0,56; IC95%: 0,34-0,92). A duração da permanência na unidade de terapia intensiva (DM: 3,7 dias; IC95%: 1,06-6,5) e no hospital (DM: 3,5 dias; IC95%: 2,75-4,25) foi significativamente mais curta no grupo de pacientes do grupo tratado conforme o protocolo. Não houve diferenças nos relatos relativos a volume total de fluidos infundidos e a transfusões sanguíneas. A heterogeneidade nos relatos entre os estudos impediu uma análise quantitativa das complicações.

Conclusão: Após a ocorrência de trauma grave, o uso precoce de tratamento direcionado por objetivo se associou com mortalidade mais baixa e com menos dias de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital. Os achados desta análise devem ser interpretados com cautela, em razão da importante heterogeneidade e do número pequeno de estudos clínicos randomizados e controlados, que foram incluídos na análise.

Descritores: Ferimentos e lesões; Índices de gravidade do trauma; Choque hemorrágico; Hidratação/métodos; Hemodinâmica/fisiologia

Conflitos de interesse: M Cecconi: Edwards Lifesciences, LiDCO, Deltex, Applied Physiology, Masimo, Bmeye, Cheetah e Imacor (despesas de viagens, honorários, participação de grupo de aconselhamento, verba educacional sem restrição, material de pesquisa); MA Hamilton: Edwards, Deltex, Hutchinson Technology e LiDCO (honorários de palestras); A Rhodes: Covidien, Edwards Lifesciences e Cheetah (honorários e participação de grupo de aconselhamento); N Arulkumaran: LiDCO (despesas de viagens); C Corredor: LiDCO (despesas de viagem).

Submetido em 26 de maio de 2014
Aceito em 20 de agosto de 2014

Autor correspondente:

Maurizio Cecconi
Department of Intensive Care Medicine
St George's Hospital
Londres, SW17 0QT
Reino Unido
E-mail: m.cecconi@nhs.net

Editor responsável: Luciano César Pontes
de Azevedo

DOI: 10.5935/0103-507X.20140061

INTRODUÇÃO

O trauma é a causa mais comum de mortalidade e morbidade em adultos com menos de 40 anos de idade, sendo responsável por uma importante perda de anos de vida em razão de morte e incapacidade prematuras. Assim, é imperativo encontrar estratégias que melhorem os desfechos de vítimas de trauma.⁽¹⁾ O choque hemorrágico, associado ao trauma de grande monta, leva a uma diminuição

global do fornecimento de oxigênio e da perfusão de órgãos vitais. Além do insulto inicial do trauma, as subseqüentes intervenções cirúrgicas acrescentam ao paciente importantes demandas fisiológicas adicionais. A incapacidade de atender a demanda por suprimento de oxigênio resulta em metabolismo anaeróbico, acúmulo de detritos metabólicos e, eventualmente, falência de órgãos.⁽²⁾

O controle hemodinâmico do choque hipovolêmico secundário ao trauma pode ser dividido em três diferentes fases.⁽³⁾ A primeira fase inclui o período desde a lesão até o controle cirúrgico/radiológico definitivo e a hemostasia. A segunda fase descreve o período pós-operatório imediato, e a terceira fase inclui o período de estada na unidade de terapia intensiva (UTI), que se segue ao tratamento cirúrgico definitivo.

A primeira fase, em geral, ocorre durante os períodos pré-hospitalar e na fase hospitalar inicial. O início precoce de ressuscitação fluida e o rápido controle da hemorragia limitam a duração do primeiro estágio do trauma.⁽²⁾ O uso da estratégia de ressuscitação hipotensiva em lesões penetrantes do torso se associou a reduções significativas nas necessidades de derivados do sangue, administração de líquidos, coagulopatia pós-operatória e óbito.^(4,5) Entretanto, não há benefícios claros de estratégias de ressuscitação hipotensiva em trauma fechado ou na presença de lesão cerebral concomitante.

A segunda e a terceira fases, em geral, ocorrem durante o período pós-operatório na UTI. A síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS), associada ao trauma inicial e à subseqüente cirurgia, aumenta a demanda de oxigênio. A incapacidade de aumentar o suprimento global de oxigênio para atender ao déficit resultante da cirurgia e do trauma tem sido associada a maiores incidências de falência de órgãos e óbito.⁽⁶⁾

Estudos observacionais pioneiros identificaram que, em comparação aos pacientes que não sobreviveram, os sobreviventes de trauma grave e cirurgia de alto risco foram consistentemente capazes de atingir valores mais altos de índice cardíaco e oferta global de oxigênio.^(7,8) Os valores hemodinâmicos dos sobreviventes foram, assim, utilizados como alvos de ressuscitação em estudos fundamentais realizados por Shoemaker et al.⁽⁷⁾ e Fleming et al.,⁽⁸⁾ resultando em melhora dos desfechos.

Numerosos outros estudos foram acrescentados a um hoje sólido corpo de evidência, sugerindo que o uso do tratamento direcionado por objetivo (TDO) se associa com desfechos melhores, em pacientes cirúrgicos de alto risco.⁽⁹⁻¹³⁾ Foi também demonstrado que o uso protocolizado de cuidados direcionados por objetivo melhora os desfechos em pacientes com sepse⁽¹⁴⁾ e em potenciais

doadores de órgãos.⁽¹⁵⁾ Existem similaridades entre pacientes submetidos a cirurgia de grande porte e as vítimas de grande trauma, incluindo a resposta de SRIS e o aumento associado da demanda de oxigênio. Entretanto, as evidências que apoiam o uso de TDO em pacientes de trauma são limitadas. Investigamos os efeitos do TDO sobre a mortalidade após trauma de grande magnitude. Os desfechos secundários incluíram as taxas de complicação, o tempo de permanência no hospital e na UTI, e os volumes de fluidos e sangue administrados.

MÉTODOS

Realizamos esta revisão sistemática e metanálise, seguindo critérios pré-especificados, utilizando as diretrizes PRISMA.⁽¹⁶⁾

Critérios de elegibilidade

Só foram incluídos estudos que envolvessem pacientes com trauma grave. Definiu-se trauma grave como a presença de um escore de gravidade da lesão (ISS, do inglês *injury severity score*) de 15 ou mais.^(17,18) Foram incluídos estudos clínicos randomizados e controlados (ECR) que relatassem a mortalidade e as complicações. Definiu-se TDO como o uso de monitoramento hemodinâmico e tratamentos para atingir parâmetros hemodinâmicos pre-determinados durante ressuscitação em trauma e na fase pós-operatória imediata. Os estudos foram incluídos se utilizassem otimização hemodinâmica seguindo um protocolo claro, com instruções passo a passo, para que o médico realizasse intervenções com base nos dados obtidos pelos monitores hemodinâmicos.

Foram excluídos casos de queimados, trauma craniano, populações pediátricas e estudos que incluíssem outros pacientes gravemente enfermos (não traumáticos).

Fontes de informação e estratégia de busca

Foram realizadas buscas por estudos adequados nas bases de dados MedLine (via Ovid), Embase (via Ovid) e *Cochrane Controlled Clinical Trials Register* (CENTRAL, número 5 de 2012). Não foram aplicadas restrições de data para as bases MedLine ou CENTRAL. Com relação à Embase, restringimos ao período entre 2009 a 2013.⁽¹⁹⁾ Os termos de busca foram inseridos nas bases de dados utilizando a estratégia altamente sensível da Cochrane⁽²⁰⁾ (Apêndice 1), tendo sido utilizados os termos em inglês: *goal-directed therapy, hemodynamic, optimization, goal oriented, goal targeted, cardiac output, cardiac index, oxygen delivery, oxygen consumption, cardiac volume, stroke volume, fluid therapy, fluid loading, supranormal, trauma,*

traumatic e injury'. Definimos os alvos fisiológicos supra-normais como índice de liberação de oxigênio (DO_2I) $>600\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ ou índice cardíaco $>4,5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$.

Dois dos autores (CC e NA) triaram independentemente os títulos e resumos, para excluir os estudos não relevantes. Os artigos completos foram, então, avaliados em comparação aos critérios de inclusão. Os dados dos estudos selecionados foram extraídos pelos mesmos dois autores (CC e NA) utilizando um formulário de coleta previamente delineado. Um terceiro autor (MC) resolveu as discrepâncias surgidas da coleta de dados.

Avaliação da qualidade metodológica

Os ECR incluídos foram analisados quanto à sua qualidade metodológica utilizando a escala delineada por Jadad et al.⁽²¹⁾ Essa escala aprecia os ECR em termos de métodos utilizados para a designação ao acaso e de ocultação de códigos e do fluxo dos pacientes no estudo. A escala varia de um escore de zero (qualidade mais baixa) até 5 (qualidade mais elevada). Não excluímos estudos com base nos escores Jadad.

Análise dos desfechos

A mortalidade hospitalar foi o desfecho primário avaliado neste estudo. Os desfechos secundários foram duração da permanência no hospital e UTI, taxas de complicações, e volumes de fluidos e sangue administrados.

Análise estatística

Os desfechos dicotomizados estão relatados como *odds ratios* (OR) utilizando o método de efeitos randômicos de Haenszel (com intervalos de confiança de 95% - IC95%). As diferenças nos desfechos contínuos estão relatadas utilizando o modelo de efeitos randômicos inversos, como a diferença média (DM) e diferença média padrão (do inglês *standard mean difference* - SMD) quando os estudos relataram os desfechos utilizando escalas diferentes.⁽²⁰⁾ Os valores de p foram bicaudais e considerados estatisticamente significantes se $<0,05$. O teste qui quadrado e a variância entre estudos τ^2 foram utilizados para avaliar a heterogeneidade, com um valor de significância estatística estabelecido com $p<0,1$. A inconsistência foi avaliada utilizando a metodologia I^2 sendo considerada elevada se $>40\%$.⁽²²⁾ As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa de computador Revman, versão 5.1 (*Cochrane Rev manager*, 2012).

RESULTADOS

Populações do estudo

A estratégia de busca obteve 4.920 estudos. Conforme a avaliação dos títulos e resumos, 305 referências foram identificadas como potencialmente relevantes para o assunto "otimização hemodinâmica em trauma". Uma revisão adicional dos resumos, em relação aos nossos critérios de inclusão, produziu 196 títulos com potencial para análise adicional. Após a revisão desses resumos, foram, então, designados 29 artigos completos para análise mais aprofundada. Vinte e três estudos foram excluídos por não serem ECR. Foi identificado um total de seis ECR. Destes, um ECR foi excluído por considerar uma população mista de pacientes gravemente enfermos, com e sem trauma,⁽²³⁾ e um outro estudo foi excluído em razão de os objetivos do tratamento hemodinâmico não diferirem entre os grupos de tratamento e controle.⁽²⁴⁾ Foram identificados quatro ECR considerados adequados para análise estatística^(8,25-27) (Figura 1).

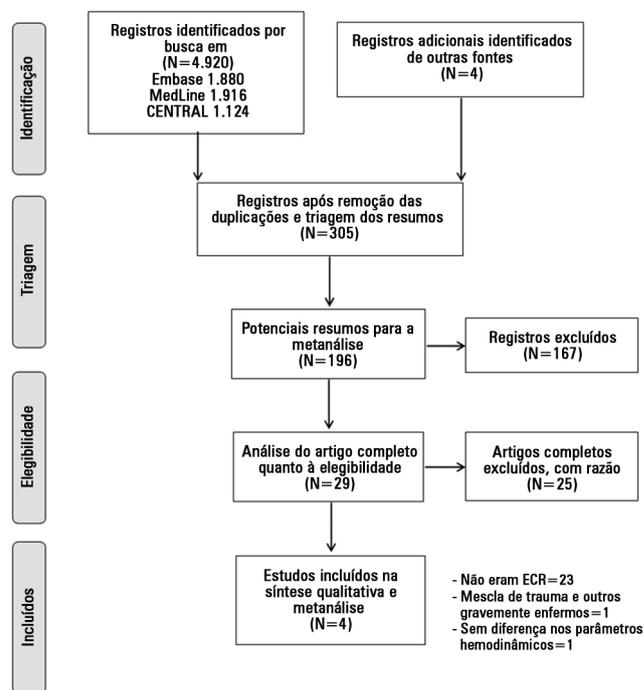


Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção de estudos, conforme sugerido pelos itens preferidos de relato para revisões sistemáticas e metanálise (PRISMA, sigla do inglês *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis*). ECR - estudo clínico randomizado controlado.

O ano da publicação variou de 1992 a 2007, e os tamanhos dos estudos variaram entre 67 e 162 pacientes. Foram incluídos na análise 419 pacientes, sendo 203 no grupo protocolo de TDO e 216 no grupo controle. Os quatro estudos avaliados eram estudos clínicos em centro único e incluíram pacientes com trauma grave (ISS>15) e perda significativa de sangue (>2.000mL). O escore Jadad mediano dos estudos incluídos foi 2 (Quadro 1).

Descrição dos estudos

Bishop et al.⁽²⁵⁾ e Fleming et al.⁽⁸⁾ utilizaram um cateter arterial pulmonar (CAP), enquanto Chytra et al.⁽²⁶⁾ utilizaram um monitor Doppler esofágico (MDE), e Velmahos et al.⁽²⁷⁾ utilizaram bioimpedância torácica, com e sem o CAP. Em três, dos quatro estudos, os alvos hemodinâmicos supranormais do grupo TDO foram DO_2I e índice cardíaco, utilizando terapia fluida e inotrópica guiada pelo CAP. O outro estudo que utilizou MDE, usou fluidos para atingir um tempo de fluxo corrigido específico (FTC>0,35 segundos) e otimizar o volume de ataque. Todos os estudos iniciaram o protocolo de otimização dentro de 12 horas da admissão ao hospital ou cirurgia (Quadro 2).

Mortalidade

Os quatro ECR incluíram o relato de mortalidade como desfecho primário. No total, morreram 36 pacientes (17,7%) do grupo de tratamento com GDT e 61 pacientes (28%) do grupo controle. Em comparação ao grupo controle, no grupo GDT ocorreu em geral uma redução significativa no risco relativo de mortalidade (OR 0,56; IC95%: 0,34-0,92; $p=0,02$; $I^2=3\%$) (Figura 2).

Duração da permanência em terapia intensiva e no hospital

A duração da permanência no hospital e na UTI foi relatada nos quatro estudos. Houve uma significativa heterogeneidade entre eles com relação a esses desfechos. Pacientes que receberam otimização hemodinâmica tiveram tempos significativamente mais curtos de permanência na UTI (DM=3,7 dias; IC95%: 1,06-6,5; $p=0,006$; $I^2=98\%$) (Figura 3) e no hospital (DM=3,5 dias; IC95%: 2,75-4,25; $p<0,00001$; $I^2=44\%$) (Figura 4) do que os pacientes do grupo controle.

Quadro 1 - Estudos clínicos randomizados de tratamento direcionado por objetivo em pacientes de trauma grave

Autor/ano	Pacientes no grupo protocolo (N)	Pacientes no grupo controle (N)	Monitoramento no grupo protocolo	Tipo de intervenção	Objetivos do grupo protocolo	Objetivos do grupo controle	Mortalidade no grupo protocolo N (%)	Mortalidade no grupo controle N (%)	Escore Jadad
Fleming, 1992 ⁽⁸⁾	33	34	CAP	Fluidos + dobutamina	$DO_2I > 670 \text{ mL/min/m}^2$ $VO_2 > 166 \text{ mL/min/m}^2$ $IC > 4,5 \text{ L/min/m}^2$	PAS > 120mmHg FC < 110bpm Hb > 10g/dL DU 30-50mL/h PVC 8-12mmHg	8 (24)	15 (44)	1
Bishop, 1995 ⁽²⁵⁾	50	65	CAP	Fluidos + dobutamina	$DO_2I > 670 \text{ mL/min/m}^2$ $VO_2 > 166 \text{ mL/min/m}^2$ $IC > 4,5 \text{ L/min/m}^2$ Hb até 14g/dL	PAS > 120mmHg FC < 110bpm Hb > 10g/dL DU 30-50mL/h PVC 8-12mmHg	9 (18)	24 (37)	1
Chytra, 2007 ⁽²⁶⁾	80	82	MDE	Fluidos	FTC > 0,35, SV	PVC 12-15mmHg PAM > 65 SpO ₂ > 95% FC < 100bpm DU > 1mL/kg/h T 37° C Hb > 8,5			
Velmahos, 2000 ⁽²⁷⁾	40	35	Bioimpedância torácica/CAP	Fluidos ± inotrópicos ± vasopressores	PAS > 100mmHg Hct > 30% DU > 1mL/kg/h EB < -3 $IC > 4,5 \text{ L/min/m}^2$ $P_{tc}O_2/FiO_2 > 200$ Se CAP $DO_2I > 600 \text{ mL/min/m}^2$ $VO_2I > 170 \text{ mL/min/m}^2$	PAS > 100mmHg Hct > 30% DU > 1mL/kg/h EB < -3 $CI > 4,5 \text{ L/min/m}^2$ $P_{tc}O_2/FiO_2 > 200$ Se CAP $DO_2I > 450 \text{ mL/min/m}^2$ $VO_2I > 130 \text{ mL/min/m}^2$	6 (15)	4 (11)	3

CAP - cateter arterial pulmonar; DO_2I - índice de liberação de oxigênio; VO_2 - consumo de oxigênio; IC - índice cardíaco; PAS - pressão arterial sistólica; FC - frequência cardíaca; bpm - batimentos por minuto; Hb - hemoglobina; DU - débito urinário; PVC - pressão venosa central; MDE - monitor Doppler esofágico; FTC - tempo de fluxo corrigido; PAM - pressão arterial média; SpO₂ - saturação de oxigênio; T - temperatura; Hct - hematócrito; EB - excesso de base; $P_{tc}O_2/FiO_2$ - razão da tensão transcutânea de oxigênio pela fração inspirada de oxigênio.

Quadro 2 - Volumes administrados de fluidos e sangue

Autor/ano	Momento da intervenção	Período relatado de infusão de volume	Fluidos totais no grupo protocolo (mL) (média ± DP)	Fluidos totais no grupo controle (mL) (média ± DP)	Transfusão de hemácias no grupo protocolo (média ± DP)	Transfusão de hemácias no grupo controle (média ± DP)
Fleming, 1992 ⁽⁸⁾	Dentro de 6 horas após cirurgia/admissão	Admissão até 48 horas de pós-operatório	Cristaloides: 13.247 ± 1.377 Coloides: 4.097 ± 552	Cristaloides: 16.943 ± 1.558 Coloides: 2.528 ± 781	5.848 ± 920mL	6.423 ± 1.234mL p < 0,01
Bishop, 1995 ⁽²⁵⁾	Dentro de 6 horas após cirurgia ou 12 horas após admissão	Admissão até 48 horas de pós-operatório	Cristaloides: 9.065 ± 772 Coloides: 3.038 ± 391	Cristaloides: 9.197 ± 649 Coloides: 1.352 ± 330 p < 0,00001	4.304 ± 575mL	2.715 ± 513mL p < 0,0001
Chytra, 2007 ⁽²⁶⁾	Admissão à UTI	12 horas de pós-operatório	Cristaloides: 1.667 ± 426 Coloides: 1.293 ± 300	Cristaloides: 1.334 ± 320 Coloides: 682 ± 322 p = 0,38 p < 0,0001	814 ± 228mL	833 ± 340mL
Velmahos, 2000 ⁽²⁷⁾	Na chegada ao hospital	24 horas após admissão	14.000 ± 6.500	13.000 ± 6.000	11 ± 10,5 unidades	11 ± 7 unidades

DP - desvio padrão; UTI - unidade de terapia intensiva.

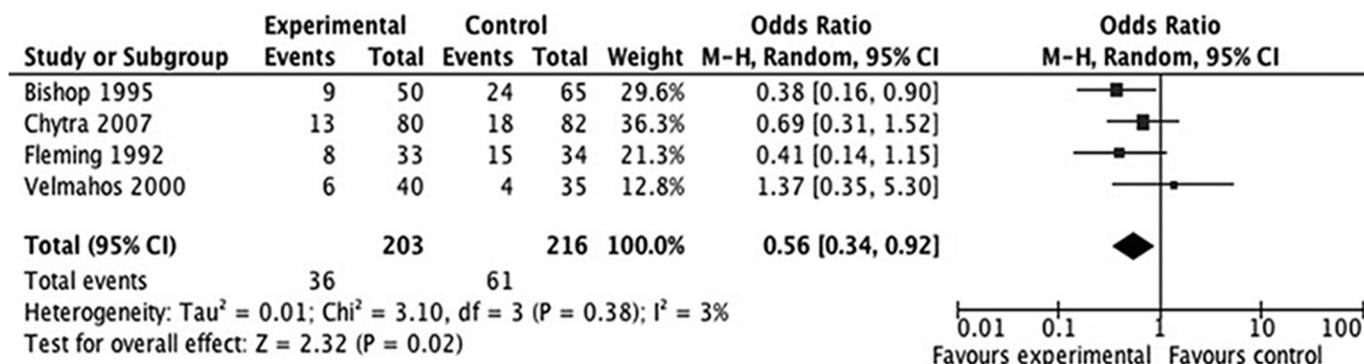


Figura 2 - Efeitos do tratamento direcionado por objetivos na mortalidade do grupo protocolo em comparação ao grupo controle.

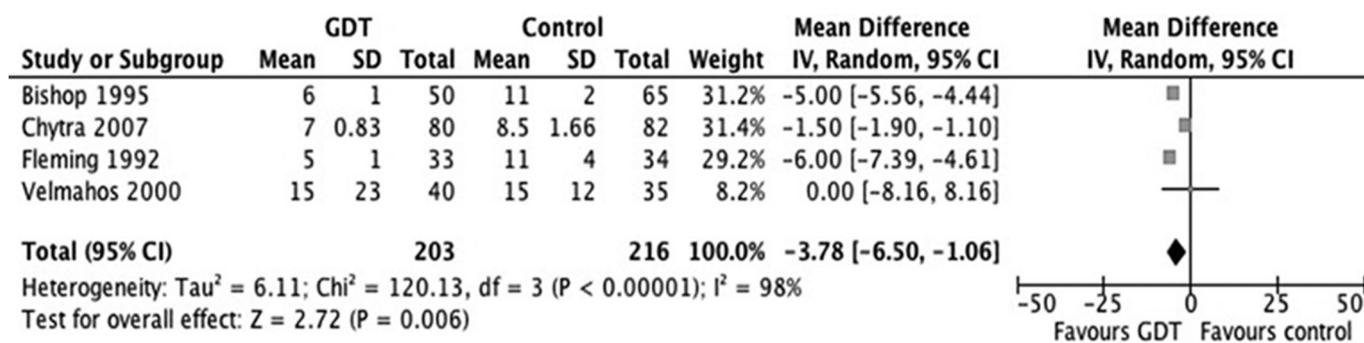


Figura 3 - Efeitos do tratamento direcionado por objetivo no grupo protocolo, em comparação ao grupo controle, no tempo de permanência na unidade de terapia intensiva.

Complicações e falências de órgãos

Não foi possível fazer uma análise quantitativa das complicações em razão das variações entre os estudos no que se refere ao relato dos dados. Três dos quatro estudos mostraram reduções nas taxas de complicações associadas

com TDO precoce.^(8,25,26) Fleming mostrou uma redução do número de eventos de falência de órgãos por paciente no grupo protocolo, em relação ao observado no grupo controle (0,79±0,68 *versus* 1,74±1,64; p=0,05).⁽¹⁰⁾ Bishop et al. demonstraram resultados similares (0,74±0,28 *versus* 1,68±0,28; p<0,05, respectivamente, para o grupo

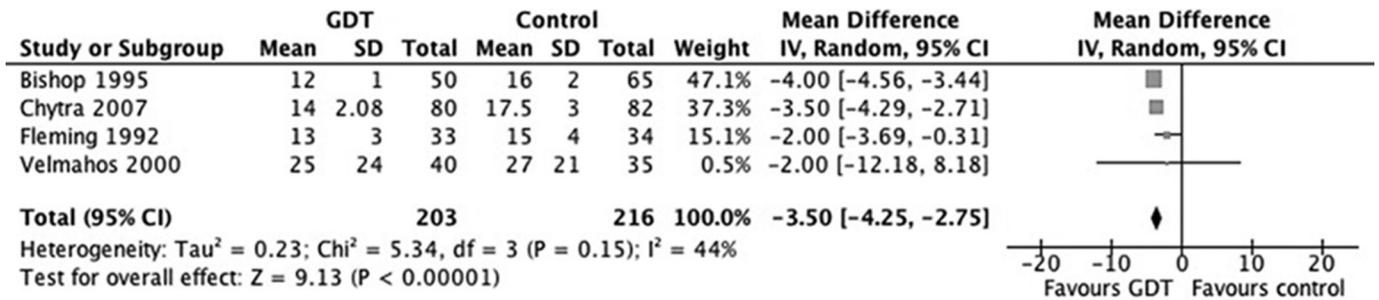


Figura 4 - Efeitos do tratamento direcionado por objetivos no grupo protocolo, em comparação ao grupo controle, em termos de tempo de permanência no hospital.

protocolo em comparação ao controle).⁽²⁵⁾ No estudo de Chytra et al., o risco relativo de complicações infecciosas foi mais baixo nos pacientes do grupo TDO em comparação ao controle (RR=0,5491; IC95%: 0,31-0,5; p=0,032).⁽²⁶⁾ Em contraste com os demais estudos, Velmahos et al. não encontraram diferenças nas taxas de complicações entre os grupos de tratamento e controle.⁽²⁷⁾

Necessidades de transfusão de hemácias de administração de fluidos

A análise quantitativa mostrou uma significativa heterogeneidade entre os estudos, e não mostrou diferença significativa em termos das necessidades de transfusão de sangue entre os grupos TDO e controle (SMD=0,58; IC95%: -0,74-1,89; p=0,39; I²=97%) (Figura 5). Apenas o estudo de Bishop et al. relatou uma necessidade de transfusão de hemácias significativamente maior no grupo TDO (4.304±575mL), em comparação ao grupo controle (2.715±513mL; p<0,0001)⁽²⁵⁾ (Quadro 2). Semelhantemente, não houve diferenças significantes no volume total de fluidos administrados durante os estudos (SMD=0,65; IC95%: -0,84-2,15; p=0,39; I²=98%) (Figura 6). Contudo, Bishop et al. relataram um volume significativamente maior de coloides administrados no grupo TDO em comparação ao controle (3.038±391mL versus 1.352±330, respectivamente, p<0,0001). Semelhantemente, Chytra et al.⁽²⁶⁾ relataram um volume médio de coloides administrados ao grupo de tratamento significativamente maior do que aquele administrado ao grupo controle (1.667±426mL versus 682±322mL; p<0,0001, respectivamente) (Quadro 2).

DISCUSSÃO

Na presente metanálise, o TDO associou-se com efeito benéfico sobre a mortalidade de pacientes com trauma de grande porte. Três dos quatro estudos utilizaram o CAP, já que, em sua maioria, os estudos foram realizados antes do

uso difundido de monitores minimamente invasivos do débito cardíaco. Os benefícios potenciais dos novos monitores hemodinâmicos utilizados para avaliar a adequação da ressuscitação em pacientes de trauma^(28,29) demandam a realização de mais ECR.

A evidência que dá suporte ao uso pós-operatório de TDO para pacientes de alto risco cirúrgico demonstra que, quando a otimização hemodinâmica é iniciada precocemente e administrada utilizando um protocolo claramente definido,^(9,30) a morbidade (e em grupos de alto risco, também a mortalidade) é diminuída no período pós-operatório. Esta revisão foi realizada para verificar se o TDO durante a segunda e terceira fases do trauma de grande porte confere algum benefício.

A ressuscitação fluida, que consiste do TDO, poderia aumentar os riscos de hipertensão intra-abdominal e síndrome compartimental abdominal em pacientes de trauma submetidos a TDO.⁽³¹⁾ Contudo, não encontramos qualquer diferença significativa no volume total de fluidos administrados, embora não fosse possível uma conclusão definitiva, devido às diferenças nas durações dos estudos. Além disso, nenhum dos estudos incluídos nesta revisão apresentou dados a respeito da incidência de hipertensão intra-abdominal.

Pode haver preocupações de que o aumento global na oferta de oxigênio poderia aumentar a pressão de perfusão, resultando em mais complicações hemorrágicas e na necessidade de mais transfusão. Embora não tenhamos encontrado diferenças em termos da necessidade de transfusão entre os grupos de pacientes com TDO e controle, nenhum dos estudos relatou as concentrações finais de hemoglobina comparativamente entre os grupos de tratamento e controle, e também houve diferenças significantes nos protocolos de transfusão entre os estudos. As diferenças, em termos de necessidade de transfusão entre os grupos de tratamento e controle, devem, portanto, ser interpretadas com cautela. Além do mais, o TDO só deve ser considerado após ter sido obtida a hemostasia adequada.

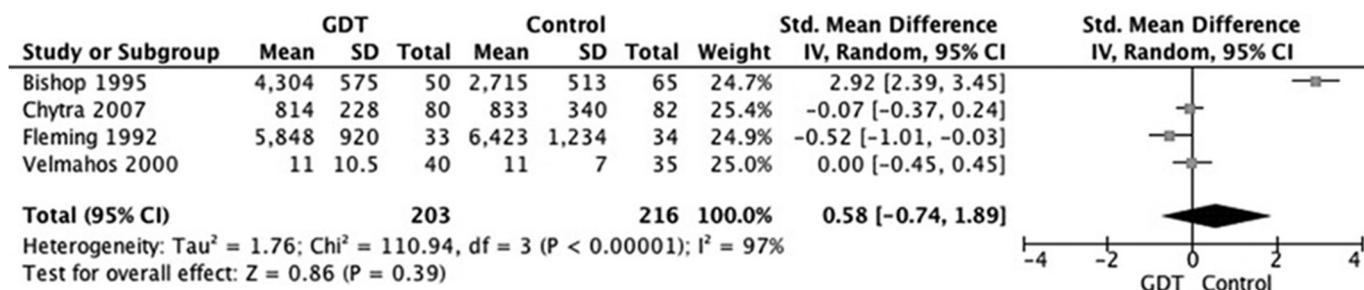


Figura 5 - Efeitos do tratamento direcionado por objetivo no grupo protocolo, em comparação ao grupo controle, em termos de necessidades de transfusão sanguínea.

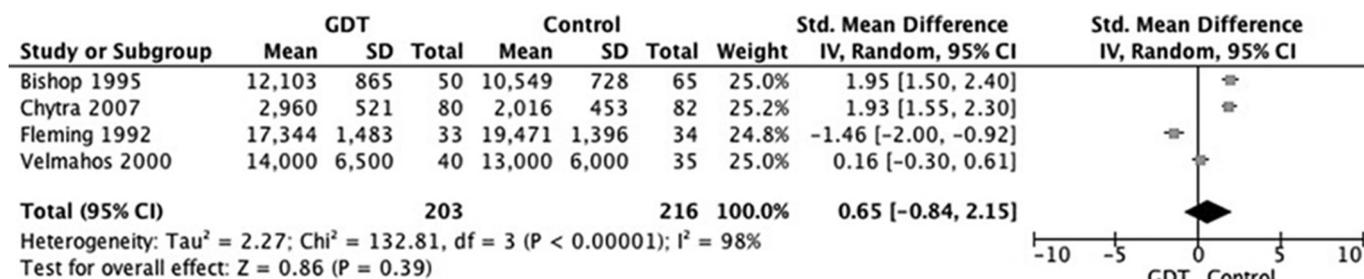


Figura 6 - Efeitos do tratamento direcionado por objetivo no grupo protocolo, em comparação ao grupo controle, em relação ao volume total de fluidos administrados.

As principais limitações desta metanálise foram o número pequeno de estudos e a falta de estudos recentes, com as datas de publicação estendendo-se por mais de 20 anos. Esteve presente uma significativa heterogeneidade entre os estudos incluídos, sendo atribuída à aplicação de um modelo mais conservador de avaliação dos efeitos do acaso nesta metanálise. Embora não tenha sido possível realizar uma análise quantitativa da morbidade ou da falência de órgãos, a maioria dos estudos revisados sugere uma tendência a um efeito benéfico do TDO no trauma. Além do mais, reconhecemos que as definições e os códigos das complicações provavelmente variaram entre os estudos. Analisamos os dados extraídos dos estudos, e não os dados dos pacientes individuais. Nem todos os estudos incluídos tinham delineamentos de alta qualidade, conforme refletido pelo escore Jadad mediano de 2.

Como as técnicas cirúrgicas, o cuidado perioperatório e a seleção dos pacientes foram refinados ao longo dos anos, a mortalidade geral dos pacientes cirúrgicos de alto risco apresentou melhora. Essa alteração foi avaliada recentemente em uma metanálise de estudos de uso perioperatório de TDO realizados entre 1995 e 2008.⁽⁹⁾ As taxas de mortalidade no grupo controle caíram aproximadamente pela metade a cada década (29,5%, 13,5% e 7%). Assim, a aplicabilidade de estudos históricos, em comparação às

práticas atuais, pode não ser válida. Devido ao número pequeno de estudos, não foi possível avaliar os efeitos do tempo nas taxas de mortalidade de pacientes de trauma, sendo necessários TDO atuais.

CONCLUSÃO

A otimização hemodinâmica, utilizando um protocolo pré-definido e iniciado precocemente na evolução do período perioperatório de pacientes com lesão traumática grave, associou-se com benefício sobre a mortalidade, sendo capaz também de reduzir a incidência de falência de órgãos. Os presentes resultados devem ser interpretados com cautela, em razão da significativa heterogeneidade estatística presente e o número pequeno de estudos randomizados e controlados que foram incluídos nesta análise. É desejável a realização de novos estudos randomizados e controlados, com base nas atuais práticas de tratamento do trauma e no uso de otimização hemodinâmica.

Contribuições dos autores

C Corredor e N Arulkumaran: delineamento do estudo, busca da literatura, análise estatística e redação do manuscrito; M Cecconi: delineamento do estudo e edição do manuscrito; J Ball, MA Hamilton, MR Grounds e A Rhodes: edição do manuscrito.

ABSTRACT

Objective: Severe trauma can be associated with significant hemorrhagic shock and impaired organ perfusion. We hypothesized that goal-directed therapy would confer morbidity and mortality benefits in major trauma.

Methods: The MedLine, Embase and Cochrane Controlled Clinical Trials Register databases were systematically searched for randomized, controlled trials of goal-directed therapy in severe trauma patients. Mortality was the primary outcome of this review. Secondary outcomes included complication rates, length of hospital and intensive care unit stay, and the volume of fluid and blood administered. Meta-analysis was performed using RevMan software, and the data presented are as odds ratios for dichotomous outcomes and as mean differences (MDs) and standard MDs for continuous outcomes.

Results: Four randomized, controlled trials including 419 patients were analyzed. Mortality risk was significantly reduced

in goal-directed therapy-treated patients, compared to the control group (OR=0.56, 95%CI: 0.34-0.92). Intensive care (MD: 3.7 days 95%CI: 1.06-6.5) and hospital length of stay (MD: 3.5 days, 95%CI: 2.75-4.25) were significantly shorter in the protocol group patients. There were no differences in reported total fluid volume or blood transfusions administered. Heterogeneity in reporting among the studies prevented quantitative analysis of complications.

Conclusion: Following severe trauma, early goal-directed therapy was associated with lower mortality and shorter durations of intensive care unit and hospital stays. The findings of this analysis should be interpreted with caution due to the presence of significant heterogeneity and the small number of the randomized, controlled trials included.

Keywords: Wound and injuries; Trauma severity indices; Shock, hemorrhagic; Fluid therapy/methods; Hemodynamics/physiology

REFERÊNCIAS

- Christensen MC, Ridley S, Lecky FE, Munro V, Morris S. Outcomes and costs of blunt trauma in England and Wales. *Crit Care*. 2008;12(1):R23.
- Brochner AC, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17:43.
- Lucas CE. Update on trauma care in Canada. 4. Resuscitation through the three phases of hemorrhagic shock after trauma. *Can J Surg*. 1990;33(6):451-6.
- Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331(17):1105-9.
- Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma*. 2011;70(3):652-63.
- Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH. Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch Surg*. 1973;106(5):630-6.
- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. 1988;94(6):1176-86.
- Fleming A, Bishop M, Shoemaker W, Appel P, Sufficool W, Kuvhenguwa A, et al. Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma. *Arch Surg*. 1992;127(10):1175-9; discussion 1179-81.
- Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*. 2011;112(6):1392-402.
- Poeze M, Greve JW, Ramsay G. Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Crit Care*. 2005;9(6):R771-9.
- Dalino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(3):R154.
- Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2009;103(5):637-46.
- Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, Ball J, Grounds RM, Rhodes A, et al. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(4):648-59.
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC; Surviving Sepsis Campaign. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38(2):367-74.
- Westphal GA, Zaclikevis VR, Vieira KD, Cordeiro Rde B, Horner MB, Oliveira TP, et al. A managed protocol for treatment of deceased potential donors reduces the incidence of cardiac arrest before organ explant. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(4):334-40.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
- Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14(3):187-96.
- Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *J Trauma*. 1987;27(4):370-8.
- Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions*. Version 5.0.1. (updated September 2008). 2008. [cited 2012 April 11]. Available from http://hiv.cochrane.org/sites/hiv.cochrane.org/files/uploads/Ch06_Searching.pdf
- Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011 [cited 2012 April 11]. Available from <http://www.cochrane-handbook.org>
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

22. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60. Review.
23. Durham RM, Neunaber K, Mazuski JE, Shapiro MJ, Baue AE. The use of oxygen consumption and delivery as endpoints for resuscitation in critically ill patients. *J Trauma*. 1996;41(1):32-9; discussion 39-40.
24. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S, Fueg A, Rohman M, Stahl WM. A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH. *J Am Coll Surg*. 1996;183(2):145-54.
25. Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, Meade P, Ordog GJ, Wasserberger J, et al. Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J Trauma*. 1995;38(5):780-7.
26. Chytra I, Pradi R, Bosman R, Pelnár P, Kasal E, Zídková A. Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2007;11(1):R24.
27. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, Chan LS, Tatevossian R, Wo CC, et al. Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2000;232(3):409-18.
28. Burns JM, Sing RF, Mostafa G, Huynh TT, Jacobs DG, Miles WS, et al. The role of transesophageal echocardiography in optimizing resuscitation in acutely injured patients. *J Trauma*. 2005;59(1):36-40; discussion 40-2.
29. Kohli-Seth R, Neuman T, Sinha R, Bassily-Marcus A. Use of echocardiography and modalities of patient monitoring of trauma patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(2):239-45. Review.
30. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care*. 2013;17(2):209.
31. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, Zozar RA, Valdivia A, Sailors RM, et al. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg*. 2003;138(6):637-42; discussion 642-3.

Apêndice 1 - Estratégias de busca

1. Base de dados MedLine (interface OVID): foi utilizada a estratégia Cochrane de busca altamente sensível (critérios no idioma inglês):

- #1. randomized Controlled Trials as Topic/
- #2. randomized controlled trial/
- #3. random Allocation/
- #4. double Blind Method/
- #5. single Blind Method/
- #6. clinical trial/
- #7. controlled clinical trial.pt.
- #8. randomized controlled trial.pt.
- #9. multicenter study.pt.
- #10. clinical trial.pt.
- #11. exp Clinical Trials as topic/
- #12. or/1-11
- #13. (clinical adj trial\$).tw.
- #14. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
- #15. randomly allocated.tw.
- #16. (allocated adj2 random\$).tw.
- #17. or/13-16
- #18. 12 or 17
- #19. case report.tw.
- #20. letter/
- #21. historical article/
- #22. or/19-21
- #23. 18 not 22
- #24. exp trauma/
- #25. trauma.tw.
- #26. trauma.mp.
- #27. 24 or 25 or 26
- #28. exp trauma\$/
- #29. Trauma\$.tw.

Continua...

... continuação

- #30. Trauma\$.mp
 - #31. 28 or 29 or 30
 - #32. Exp injury/
 - #33. Injury.tw.
 - #34. Injury.mp.
 - #35. 32 or 33 or 34
 - #36. 27 or 31 or 35
 - #37. exp goal directed/ or goal directed.tw. or goal directed.mp.
 - #38. exp goal oriented/ or goal oriented.tw. or goal oriented.mp.
 - #39. exp goal target/ or goal target.tw. or goal target.mp.
 - #40. exp cardiac output/ or cardiac output.tw. or cardiac output.mp.
 - #41. exp cardiac index/ or cardiac index.tw. or cardiac index.mp.
 - #42. exp oxygen delivery/ or oxygen delivery.tw. or oxygen delivery.mp.
 - #43. exp oxygen consumption/ or oxygen consumption.tw. or oxygen consumption.mp.
 - #44. exp cardiac volume/ or cardiac volume.tw. or cardiac volume.mp.
 - #45. exp stroke volume/ or stroke volume.tw. or stroke volume.mp.
 - #46. exp fluid therapy/ or fluid therapy.tw. or fluid therapy.mp.
 - #47. exp fluid loading/ or fluid loading.tw. or fluid loading.mp.
 - #48. exp fluid administration/ or fluid administration.tw. or fluid administration.mp.
 - #49. exp optimization/ or optimization.tw. or optimization.mp.
 - #50. exp optimization/ or optimisation.tw. or optimisation.mp.
 - #51. exp supranormal/ or supranormal.tw. or supranormal.mp.
 - #52. exp lactate/ or lactate.tw. or lactate.mp.
 - #53. exp extraction ratio/ or extraction ratio.tw. or extraction ratio.mp.
 - #54. 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53
 - #55. 23 and 36 and #54
2. Embase (interface OVID):
- #1. Clinical Trial/
 - #2. Randomized controlled trial/

Continua...

... continuação

- #3. Randomization/
- #4. Single blind procedure/
- #5. Double blind procedure/
- #6. Crossover procedure/
- #7. Placebo/
- #8. Randomized controlled trial\$.tw.
- #9. Rct.tw.
- #10. Random allocation.tw.
- #11. Random allocated.tw
- #12. Allocated randomly.tw.
- #13. (allocated adj2 random).tw.
- #14. Single blind\$.tw.
- #15. Double blind\$.tw.
- #16. Placebo\$.tw
- #17. Prospective study/
- #18. Or/1-17
- #19. Case study/
- #20. Case report.tw.
- #21. Abstract report/or letter/
- #22. Or/19-21
- #23. 18 not 22
- #24. trauma
- #25. exp trauma/or trauma
- #26. traum\$
- #27. 24 or 25 or 26
- #28. Injury
- #29. exp injury/or injury
- #30. 27 or 28
- #31. 26 or 29
- #32. exp heart/ or heart.mp.) and output.mp.
- #33. exp heart output/ or heart output.mp.
- #34. goal directed
- #35. goal oriented
- #36. goal target
- #37. exp heart index/ or heart index.mp.
- #38. exp heart stroke volume/ or heart stroke volume.mp.
- #39. exp oxygen consumption/ or oxygen consumption.mp.
- #40. oxygen delivery.mp.
- #41. exp fluid therapy/

Continua...

... continuação

- #42. fluid administration.mp
 - #43. fluid loading.mp.
 - #44. hemodynamic.mp
 - #45. supranormal.mp.
 - #46. optimisation.mp.
 - #47. optimization.mp.
 - #48. exp lactate/
 - #49. extraction ratio.mp
 - #50. 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48
 - #51. 23 and 30 and 49
3. Base de dados Cochrane de estudos clínicos (CENTRAL):
- #1. trauma in Trials
 - #2. Trauma* in Trials
 - #3. traumatic* in Trials
 - #4. Injury* in Trials
 - #5. 1 OR 2 OR #3 OR 4
 - #6. cardiac near output* in trials
 - #7. cardiac near volume* in Trials
 - #8. cardiac near index* in Trials
 - #9. oxygen near delivery* in Trials
 - #10. oxygen near consumption* in Trials
 - #11. supranormal* in Trials
 - #12. stroke near volume* in Trials
 - #13. fluid near therapy* in Trials
 - #14. fluid near administration* in Trials
 - #15. fluid near loading* in Trials
 - #16. extraction near ratio* in Trials
 - #17. lactate* in Trials
 - #18. goal near directed* in Trials*
 - #19. goal near oriented* in Trials
 - #20. goal near target* in Trials
 - #21. Hemodynamic near optimization* in trials
 - #22. Hemodynamic near optimization * in trials
 - #23. Optimization* in trials
 - #24. Optimisation* in trials
 - #25. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24
 - #26. #5 AND#2