



HOSPITAL PROF. DOUTOR FERNANDO FONSECA

Serviço de Medicina Intensiva

Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente

Internato Complementar de Medicina Interna

Variação da Pressão de Pulso

Amadora, Junho de 2012

Autora: Marisa Alexandra Fernandes das Neves

Tutora: Dra. Cristina Miranda

Director de Serviço: Dr. Paulo Telles de Freitas

ÍNDICE

Introdução	2
Fundamentos da monitorização hemodinâmica	3
- Métodos estáticos	6
- Métodos dinâmicos	7
Variação da Pressão de Pulso	12
- Método	12
- Aplicações	13
- Limitações	14
Estudo da variação da pressão de pulso como indicadora da resposta à pré-carga e influência da contractilidade miocárdica	17
Conclusão	21
Bibliografia	22

INTRODUÇÃO

A monitorização hemodinâmica assume um papel fundamental na abordagem do doente crítico, no contexto de cuidados intensivos.

Este trabalho pretende rever a evidência existente na literatura sobre a utilização da variação da pressão de pulso como método de monitorização hemodinâmica em doentes adultos. Serão também brevemente apresentados os restantes métodos disponíveis para prever a repercussão do aumento da pré-carga no débito cardíaco.

No final desta monografia apresenta-se um projecto para um estudo observacional com o principal objectivo de comparar a influência da contractilidade miocárdica no valor da VPP.

FUNDAMENTOS DA MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA

O choque circulatório é uma condição em que o fluxo sanguíneo para os órgãos e tecidos do organismo está comprometida, pelo que constitui uma emergência médica. O choque classifica-se em quatro tipos: cardiogénico, hipovolémico, distributivo, e obstrutivo. No entanto, diferentes tipos de choque podem ocorrer simultaneamente, o que torna o seu tratamento mais complexo. O principal objectivo é sempre assegurar uma perfusão sanguínea dos tecidos periféricos que permita o fornecimento do oxigénio e nutrientes necessários ao metabolismo, mantendo pressões de enchimento cardíacas aceitáveis. Este objectivo é geralmente atingido com pressões arteriais médias acima de 60 a 70 mmHg, em doentes com perfil tensional prévio normal. Assim se compreende que a monitorização hemodinâmica tem um papel fundamental em doentes com choque circulatório.

O débito cardíaco é o principal determinante da circulação sanguínea e é influenciado por três tipos de força: a pré-carga, a contractilidade miocárdica e a pós-carga. A pré-carga é a força que estira o músculo em relaxamento na fase telediastólica do ciclo cardíaco. A contractilidade é a velocidade da contracção muscular para determinada pré-carga (Figura 1). A pós-carga é a força imposta pelas resistências vasculares e que tem de ser vencida pelo músculo em contracção. Deste modo, o conceito de pré e pós-carga é simples: a pré-carga é a força motriz que impele o coração a contrair e a pós-carga é a resistência que limita o débito cardíaco. Ambas são mecanismos fisiológicos que permitem

manter a homeostasia circulatória, pelo que a sua compreensão constitui a base de toda a monitorização hemodinâmica.

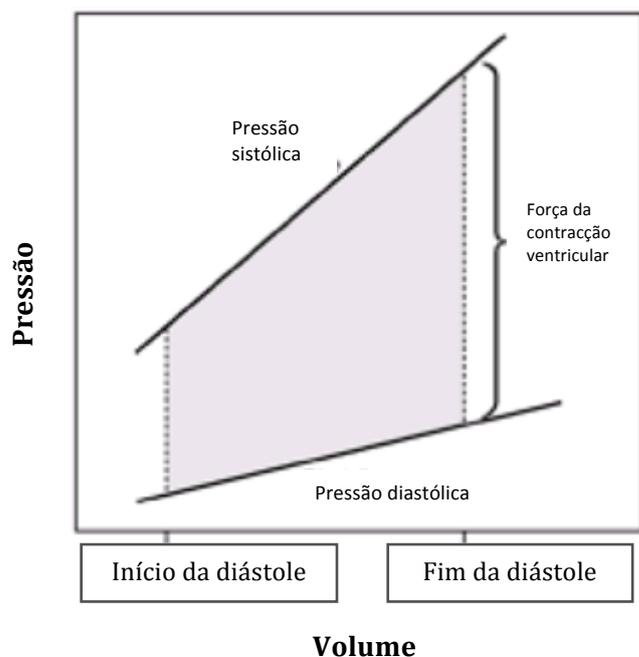


Figura 1: Curvas de pressão-volume

(adaptado de: Marino P. The ICU book. 2007¹).

A influência da pré-carga no débito cardíaco foi descrita de forma independente por Otto Frank e por Ernest Starling, dando origem à relação de Frank-Starling. Esta relação é o principal mecanismo pelo qual o coração se adapta às variações do influxo de sangue. Quando o músculo cardíaco é estirado por um volume extra de sangue, contrai com maior força de forma a bombear em maior quantidade. Isto é, para determinada frequência cardíaca, o débito cardíaco é directamente proporcional à pré-carga, até um certo limite. Esta relação é expressa através de curvas de função ventricular, cuja porção ascendente mais inclinada traduz uma maior influência da pré-carga

na contracção sistólica. Nos doentes com má função sistólica, a porção ascendente da curva de Frank-Starling tem menor inclinação, ou seja, para a mesma pré-carga o débito cardíaco que podem recrutar é menor.

O manejo da pré e pós-carga é portanto crucial no tratamento de doentes em contexto de cuidados intensivos. Idealmente, a pré-carga é aumentada até níveis seguros através da administração de fluidos e a pós-carga é regulada através da administração de fármacos vasoactivos, permitindo otimizar o débito cardíaco antes de se determinar a eventual necessidade de agentes inotrópicos. Contudo, ao invés de um ponto de viragem preciso entre a deplecção e a sobrecarga hídrica, o intensivista depara-se habitualmente com uma área de transição que engloba uma fase em que ainda existe resposta à pré-carga e em que a administração de vasoconstritores pode diminuir ainda mais o débito cardíaco, e uma fase em que já não há resposta significativa à pré-carga e a adição de fluidos pode ser altamente prejudicial. Estas fases correspondem a diferentes zonas na curva de Starling (Figura 5).

Com o intuito de suplantar esta dificuldade, foram desenvolvidas diversas técnicas de monitorização hemodinâmica e actualmente existem vários métodos que permitem prever a resposta à pré-carga em doentes com choque e que se classificam como estáticos ou dinâmicos. Vários estudos têm demonstrado que as variáveis dinâmicas predizem melhor a resposta aos fluidos³. Estes métodos devem no entanto acompanhar-se sempre de um exame objectivo atento e de um julgamento clínico adaptado a cada situação específica.

Métodos estáticos

As medidas estáticas da pré-carga são actualmente consideradas pobres predictores da resposta aos fluidos⁴. Estas dividem-se em pressões de enchimento e variáveis volumétricas⁵. As pressões de enchimento consistem na pressão auricular direita ou pressão venosa central (PVC), obtida através de um catéter venoso central, e na pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), obtida através de um catéter na artéria pulmonar ou catéter de Swan-Ganz. Existem vários motivos pelos quais as pressões de enchimento não são bons parâmetros para avaliar a resposta ao fluidos. Em primeiro lugar, a curva de Frank-Starling não é estática e pode variar com as variações da função sistólica do ventrículo esquerdo, ou seja, doentes com pressões de enchimento iguais podem diferir na resposta aos fluidos pela incapacidade daqueles com má função sistólica em aumentar significativamente o débito cardíaco. Por outro lado, as pressões de enchimento estão também dependentes da função diastólica do ventrículo esquerdo, que pode ser muito variável. Nos doentes críticos há ainda que considerar que a ventilação mecânica com PEEP (“*positive end-expiratory pressure*”) aumenta as pressões de enchimento, pois aumenta as pressões intratorácica e pericárdica.

As variáveis volumétricas consistem no volume e área telediastólicos dos ventrículos esquerdo e direito, no volume sanguíneo intratorácico e no volume telediastólico global. A ecocardiografia permite obter as áreas e volumes telediastólicos, além de permitir concluir rapidamente acerca do preenchimento vascular caso se verifique que as paredes ventriculares se contactam em sístole (traduzindo mau preenchimento vascular) e através do diâmetro e colapsibilidade da veia cava inferior. O

catéter da artéria pulmonar ou catéter de Swan-Ganz fornece também o volume telediastólico do ventrículo direito. Este tipo de catéter é aliás o método que oferece maior número de variáveis hemodinâmicas. No entanto, foi provado que a utilização do catéter de Swan-Ganz só é vantajosa quando efectuada por profissionais experientes, quer devido às possíveis complicações da técnica quer devido aos erros de interpretação frequentes, dada a complexidade dos mecanismos hemodinâmicos subjacentes às alterações que podem ser apresentadas⁶. O sistema PiCCO® permite obter o volume de sangue intratorácico e o volume telediastólico global, através de uma curva de termodiluição. Alguns estudos demonstraram que o volume de sangue intratorácico e o volume telediastólico global são melhores indicadores da pré-carga do que outras variáveis estáticas^{7,8,9}, e há autores que defendem que o volume telediastólico global deve ter um papel primordial na decisão de administrar fluidos⁵.

Métodos dinâmicos

A monitorização hemodinâmica funcional tem sido apontada como a mais fidedigna para aferir a pré-carga e determinar em que medida a administração de fluidos poderá aumentar de forma significativa o débito cardíaco. Uma das maiores vantagens deste tipo de monitorização hemodinâmica é permitir obviar o método tradicional de administração de bólus de fluidos para determinar a resposta à pré-carga. Tem no entanto a desvantagem de não poder ser utilizada em doentes com ventilação espontânea. As medidas dinâmicas baseiam-se na relação entre pulmão e coração durante a ventilação mecânica invasiva em modalidade controlada, sendo o mecanismo básico a

diminuição intermitente do retorno venoso para o coração direito devido ao aumento da pressão intratorácica em cada ciclo ventilatório. Deste modo, aplicam-se apenas à população de doentes que cumprem os requisitos necessários à interpretação dos resultados, como por exemplo ausência de estímulo respiratório próprio, ventilação mecânica invasiva em modalidade controlada e traçado electrocardiográfico rítmico. As principais variáveis dinâmicas consistem na variação da pressão sistólica (VPS), variação do volume sistólico (VVS), variação da pressão de pulso (VPP), variação na onda pletismográfica da oximetria de pulso e variação do pico de velocidade do fluxo aórtico, entre outros. Uma característica comum a todas estas variáveis é que quanto maior o seu valor, maior será a resposta do débito cardíaco aos fluidos.

A VPS é a diferença entre os valores de pressão arterial sistólica máximo e mínimo durante um ciclo respiratório mecânico, usando como referência a pressão sistólica durante um período de apneia ou no final da expiração¹⁰. A VPS tem um componente “ Δ_{down} ” (diferença entre a pressão sistólica em apneia e a pressão sistólica mínima no final da expiração) e um componente “ Δ_{up} ” (diferença entre a pressão sistólica máxima num ciclo respiratório mecânico e a pressão sistólica em apneia). O “ Δ_{up} ” reflecte o aumento inspiratório do débito cardíaco, pelo que está elevado em doentes com hipervolemia ou com má função do ventrículo esquerdo. O “ Δ_{down} ” deve-se à diminuição do retorno venoso durante um ciclo respiratório mecânico. Vários estudos demonstraram que a VPS e o seu componente “ Δ_{down} ” são indicadores sensíveis de hipovolemia¹¹.

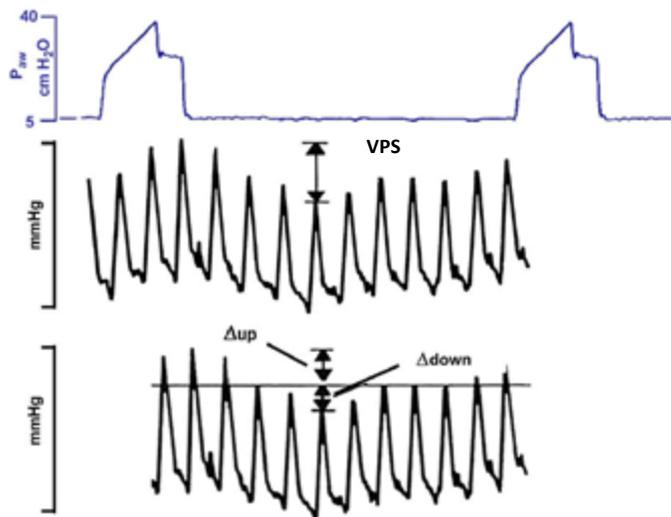


Figura 2: Alterações da pressão arterial sistólica induzidas pelo ciclo respiratório (adaptado de: Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring fluid therapy. 2009⁵).

A VVS obtém-se através de monitorização intra-arterial, usando por exemplo os sistemas PiCCO® ou LiDCO®¹². A VVS pode assim ser obtida continuamente a partir do volume sistólico obtido em cada batimento cardíaco, usando os valores médios de quatro volumes sistólicos mínimos e quatro volumes sistólicos máximos em cada trinta segundos. A VPP, por sua vez, pode ser calculada com recurso a métodos manuais ou automáticos.

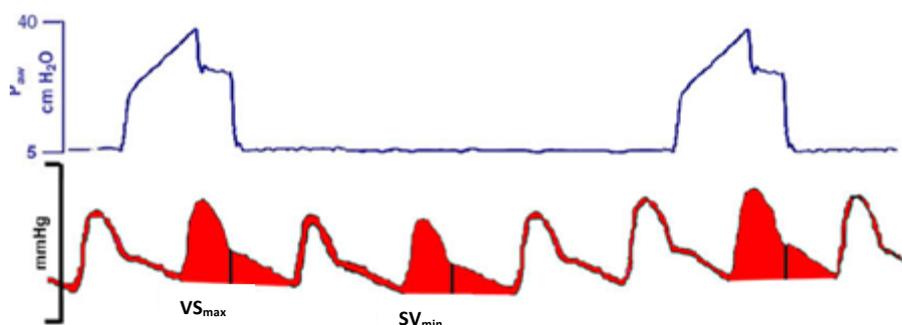


Figura 3: Alterações do volume sistólico induzidas pelo ciclo respiratório

(adaptado de: Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring fluid therapy. 2009⁵).

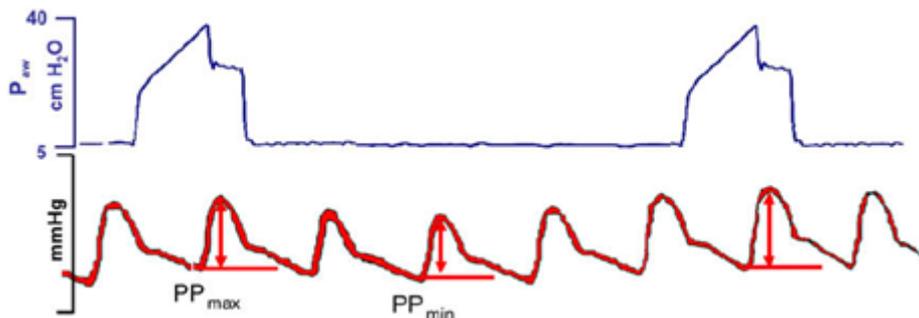


Figura 4: Alterações da pressão de pulso induzidas pelo ciclo respiratório

(adaptado de: Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring fluid therapy. 2009⁵).

Os valores de VVS e de VPP que predizem melhor resposta ao aumento da pré-carga variam de 9.5 a 12.5% para a VVS^{13,14,15} e 9 a 17% para a VPP entre os vários estudos realizados^{16,17}. Algumas das razões apontadas para esta variabilidade são a utilização de medidores automáticos que medem continuamente a VVS e a VPP num período de tempo ocasional e por vezes não sincronizado com o ciclo respiratório¹⁸, a administração de diferentes volumes de fluidos, e as diferentes definições de resposta aos fluidos entre os estudos. Actualmente considera-se que os valores de VVS e VPP não devem ser superiores a 10-13%. Valores superiores a estes têm elevada sensibilidade e especificidade para a resposta aos fluidos¹⁹. Basicamente, o que se conclui através da VVS e da VPP é a posição na curva de Frank-Starling. Os doentes que se encontrem na porção aplanada da curva de Frank-Starling são insensíveis às mudanças cíclicas da pré-carga induzidas pela inspiração mecânica, pelo que a VVS e a VPP são baixas.

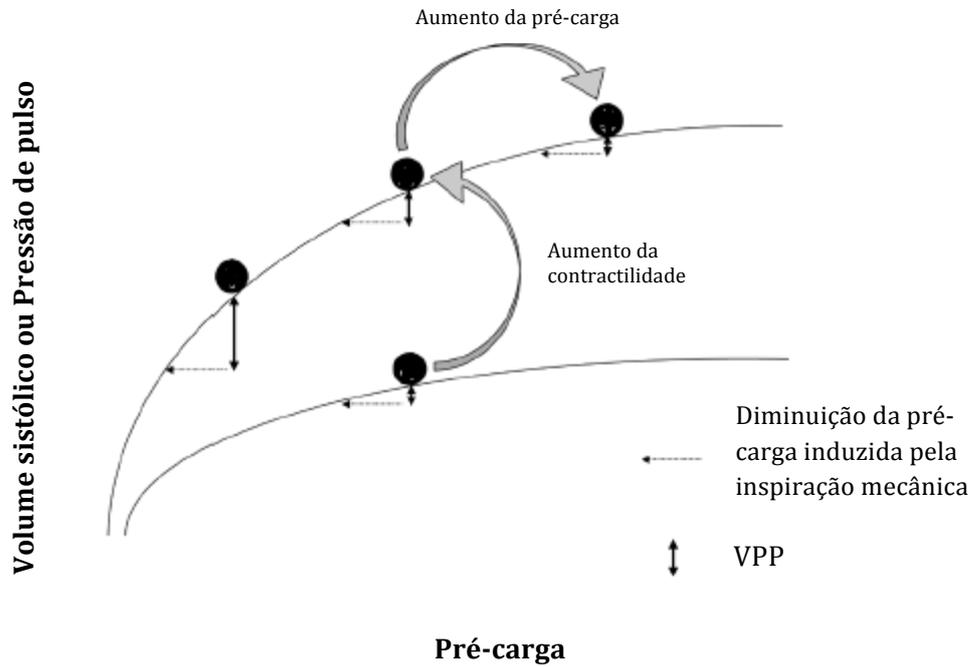


Figura 5: determinantes da variação da pressão de pulso

(adaptado de: Michard F, Lopes MR, Auler JC. Pulse pressure variation: beyond the fluid management of patients with shock. 2007²).

VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO

Vários estudos demonstraram que a VPP é superior às pressões de enchimento cardíaco e às medidas volumétricas para prever a resposta aos fluidos¹⁰. A VPP é também mais fiável do que outras medidas dinâmicas, como a VPS²⁰, o “ Δ down”²¹ ou a VVS^{20, 22}.

Método

A primeira descrição da VPP foi feita por Michard F et al, em 1999, num estudo que mostrou que este parâmetro pode ser usado para prever os efeitos hemodinâmicos deletérios da ventilação com PEEP²³.

A VPP é a diferença entre as pressões de pulso máxima e mínima durante um ciclo respiratório mecânico dividida pela média destes dois valores²⁰.

$$VPP = (PP_{Max} - PP_{Min}) / ((PP_{Max} + PP_{Min}) / 2)$$

Tem a vantagem de ser um método minimamente invasivo, uma vez que se obtém através de um catéter arterial. Este dispositivo é aliás utilizado para vários outros fins, como por exemplo a obtenção frequente de gasimetria arterial, a colheita repetida de sangue, e a monitorização contínua da pressão arterial, pelo que é habitualmente colocado na maioria dos doentes admitidos em unidade de cuidados intensivos. Por outro lado, e tal como referido anteriormente, existem actualmente equipamentos que permitem a obtenção de valores instantâneos de VPP, o que contribui largamente para que esta possa

ser usada na rotina diária. No entanto, apesar de permitirem obter mais rapidamente o valor de VPP do que através do método manual, os monitores automáticos têm a desvantagem de dificilmente existir sincronização da medição da VPP com a ventilação, pois utilizam uma janela de tempo para cada ciclo respiratório que pode não corresponder à frequência respiratória (no monitor Philips IntelliVue® seria necessária uma frequência respiratória de 7,5 ciclos por minuto).

Aplicações

A VPP é usada fundamentalmente para determinar a resposta a fluidos de doentes em choque séptico²⁰.

Em doentes com ALI (*“acute lung injury”*) ou ARDS (*“adult respiratory distress syndrome”*), a VPP pode prever a instabilidade hemodinâmica induzida pela PEEP e pelas manobras de recrutamento alveolar²³. Por outro lado, em doentes com ARDS, uma estratégia terapêutica baseada na restrição/depleção de fluidos mostrou encurtar a duração da ventilação mecânica²⁴.

A VPP também pode ser útil para prevenir a restrição/depleção excessiva de fluidos em doentes com edema pulmonar e para prevenir a ultrafiltração excessiva em doentes críticos submetidos a hemodiálise ou hemofiltração. Nestes casos, o manejo dos fluidos pode ser aperfeiçoado pela monitorização da VPP: uma VPP elevada ou um aumento da VPP indicam que o doente está na porção inclinada da curva de Frank-Starling, o que significa que a ultrafiltração ou restrição/depleção de fluidos adicionais irá provocar instabilidade hemodinâmica.

No bloco operatório, a fluidoterapia dirigida com base na monitorização da VPP tem o potencial de melhorar o prognóstico de doentes submetidos a cirurgias de alto risco².

Limitações

As limitações à utilização da VPP relacionam-se com o facto de ser um parâmetro de monitorização hemodinâmica que se baseia na relação entre pulmão e coração durante a ventilação mecânica controlada e que usa a medição invasiva da pressão arterial. Deste modo, muitas destas limitações são comuns a outras variáveis dinâmicas de monitorização hemodinâmica. As principais limitações à sua utilização consistem em:

- *Factores técnicos* – O sistema de monitorização utiliza um catéter arterial que pode provocar erros de medição se existirem, por exemplo, bolhas de ar ou coágulos. Por outro lado, o local de medição pode influenciar o valor de pressão arterial, não estando ainda esclarecido se existem diferenças entre a VPP central e periférica¹⁰.

- *Aterosclerose* – A aterosclerose aumenta a rigidez das artérias, pelo que a VPP pode não reflectir correctamente a variação do débito cardíaco, ou seja, pequenas variações do débito cardíaco podem ser suficientes para provocar valores de VPP elevados em doentes com doença vascular periférica¹⁰.

- *Actividade respiratória espontânea* – A variação da pressão intratorácica durante a ventilação espontânea ou assistida pode ser insuficiente para modificar significativamente a pré-carga, pelo que as

variáveis dinâmicas não são fidedignas nestas condições. Deste modo, estão apenas validadas para doentes sob ventilação mecânica invasiva em modalidade controlada e bem adaptados a esta, exigindo por vezes recurso a sedação profunda e bloqueio neuromuscular^{25,26,27,28}.

- *Volume corrente* – Volumes correntes elevados têm maior efeito nas variáveis dinâmicas e aumentam a resposta ao volume independentemente da volémia pois diminuem o retorno venoso e a pré-carga. Por outro lado, volumes correntes baixos, como habitualmente se aplica a doentes com ARDS, podem induzir alterações na pressão intratorácica muito variáveis. Por estes motivos, está recomendada a utilização de volume corrente de 8 mL/Kg^{29,30,31}.

- *PEEP elevada* – A elevação da PEEP aumenta a pressão intratorácica e assim reduz o retorno venoso. Este efeito é amplificado em situações de hipovolémia, com conseqüente aumento da VVS e da VPP^{32,33}.

- *Frequência e ritmo cardíacos* – a bradicárdia e a irregularidade dos batimentos cardíacos alteram o valor de VPP. No entanto, em doentes com extrasístolia pouco frequente a curva de pressão arterial pode ser analisada se o ritmo cardíaco for regular durante um ciclo respiratório completo¹⁰.

- *Disfunção ventricular direita (cor pulmonale)* – No doente com insuficiência cardíaca direita sob ventilação mecânica, a VPP pode ser alta não por hipovolémia apenas mas também pela disfunção ventricular exacerbada pela ventilação mecânica¹⁰.

- *Hipertensão intra-abdominal* – A hipertensão intra-abdominal diminui o retorno venoso ao causar compressão da veia cava inferior e influencia os indicadores dinâmicos da pré-carga^{34,35}.

- *Fármacos* – Ainda não está esclarecida a influência dos vasoconstritores nos indicadores dinâmicos da pré-carga⁵.

**ESTUDO DA VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO COMO INDICADORA DA
RESPOSTA À PRÉ-CARGA E INFLUÊNCIA DA CONTRACTILIDADE
MIOCÁRDICA**

Introdução:

Analisando a curva de Frank-Starling, verifica-se que em doentes com pior contractilidade miocárdica a VPP é inferior para a mesma pré-carga. Por outro lado, alguns estudos sugerem que a melhoria da função cardíaca (por exemplo após ressincronização³⁶) está associada a subida do valor de VPP. Deste modo, a contractilidade miocárdica parece ter efeito sobre o valor de VPP e a dependência da pré-carga poderá ser diferente entre doentes com má função sistólica e doentes com função sistólica conservada. Vários estudos demonstraram que a pré-carga pode ser incrementada através de fluidoterapia ou da elevação passiva dos membros inferiores³⁷.

Objectivo Principal:

Comparar duas populações de doentes internados em UCI, uma com função sistólica conservada e outra com função sistólica gravemente comprometida, relativamente aos valores de VPP.

Metodologia:

Tipo de estudo:

- Estudo observacional prospectivo.

População:

- Doentes adultos internados em UCI com choque distributivo e/ou cardiogénico ($n \geq 10$).

Critérios de inclusão:

- Ausência de estímulo respiratório próprio (doentes sedados ou comatosos);
- Ventilação mecânica invasiva em modalidade controlada, com volume corrente $\sim 8\text{mL/Kg}$ e PEEP 0 a 5 cmH₂O;
- Monitorização invasiva da pressão arterial com catéter radial, umeral ou femoral;
- Estabilidade hemodinâmica definida por uma variação inferior a 10% da frequência cardíaca e pressão arterial nos 15 minutos que antecedem o início do protocolo.

Critérios de exclusão:

- Arritmia na altura da inclusão ou durante o decorrer do estudo;
- Hipoxémia grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$);
- Cor pulmonale;
- Pressão intra-abdominal elevada (excluem-se todos os doentes em pós-operatório de cirurgia abdominal);

- Sinais de sobrecarga hídrica (estase pulmonar, anasarca);
- Presença de fractura pélvica ou dos membros inferiores.

Protocolo:

- 1- Selecção de doentes que cumprem todos os critérios de inclusão e não apresentam qualquer dos critérios de exclusão.
- 2- Realização de ecocardiograma transtorácico para obter a fracção de ejeção do ventrículo (FEVE) esquerdo pelos métodos de estimativa visual e de Simpson biplano e assim determinar o grupo populacional em que cada doente se insere: grupo 1 – doentes com função sistólica conservada (FEVE > 40%); grupo 2 – doentes com função sistólica gravemente comprometida (FEVE < 30%).
- 3- Medição das seguintes variáveis de monitorização hemodinâmica:
 - a. Frequência cardíaca;
 - b. Pressão arterial média;
 - c. Pressão venosa central;
 - d. Variação da pressão de pulso através do software instalado no monitor Phillips Intellivue MP70, que é conectado ao catéter arterial (calibrar “zeros” ao nível da linha axilar média);
 - e. Débito cardíaco calculado através de ecocardiograma transtorácico;
 - f. Diâmetro e variação respiratória da veia cava inferior.

Medem-se as variáveis de monitorização hemodinâmica imediatamente antes e 90 segundos após a manobra de elevação passiva dos membros inferiores. Esta manobra efectua-se partindo da posição semidorsal (cabeceira elevada a 45°), posicionando-se seguidamente em decúbito dorsal e procedendo-se então à elevação passiva dos membros inferiores (a 45°).

CONCLUSÃO

A VPP é um método de monitorização hemodinâmica fidedigno para prever a resposta à pré-carga, desde que excluídas as suas limitações. Tal como outras variáveis dinâmicas, é útil apenas num número limitado de doentes em choque, devendo ser usada em conjunto com outros parâmetros de monitorização hemodinâmica.

As orientações da *Surviving Sepsis Campaign* preconizam a utilização da PVC e da POAP para orientar a fluidoterapia, e não contemplam as variáveis dinâmicas numa primeira abordagem do choque séptico. De facto, as variáveis dinâmicas só estão disponíveis em unidades de cuidados intensivos ou no contexto do bloco operatório e não podem ser aplicados a doentes com ventilação espontânea, pelo que não podem ser usadas em muitos dos doentes.

Por outro lado, os sistemas de monitorização contínua através do catéter arterial deverão ser melhorados no sentido de possibilitarem a sincronização da medição das variáveis dinâmicas com cada ciclo respiratório.

Por fim, salienta-se que é necessário conhecer melhor o comportamento das variáveis dinâmicas nas várias condições patológicas que condicionam instabilidade hemodinâmica tratável através do aumento da pré-carga. Faltam também ensaios clínicos de grande escala que comparem as variáveis estáticas com as variáveis dinâmicas.

Bibliografia

1. Marino P. The ICU book. 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins. USA. 2007.
2. Michard F, Lopes MR, Auler JC. Pulse pressure variation: beyond the fluid management of patients with shock. *Critical Care*. 2007; 11(3).
3. Marik P, Monnet X, Teboul J. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of Intensive Care*. 2011; 1:1.
4. Marik P, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008; 134:172-178.
5. Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring fluid therapy. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*. 2009. 23:159-171.
6. Payen D, Gayat E. Which general intensive care unit patients can benefit from placement of the pulmonary artery catheter? *Critical Care*. 2006; 10(Suppl 3):S7.
7. Renner J, Gruenewald M, Brand P et al. Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2007; 21:650-654.
8. Buhre W, Buhre K, Kazmaier S et al. Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography. *European Journal of Anaesthesiology*. 2001; 18:662-667.
9. Michard F, Alaya S, Zarka V et al. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*. 2003; 124:1900-1908.
10. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 2005; 103:419-428.
11. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G et al. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*. 1998; 89:1313-1321.

12. Godje O, Hoke K, Goetz AE et al. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Critical Care Medicine*. 2002; 30:52-58.
13. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M et al. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 2001; 92: 984-989.
14. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Critical Care Medicine*. 2003; 31: 1399-1404.
15. Hofer CK, Muller SM, Furrer L et al. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*. 2005; 128: 848-854.
16. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 95: 746-755.
17. Feissel M, Badie J, Merlani PG et al. Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Critical Care Medicine*. 2005; 33: 2534-2539.
18. Cannesson M, Sliker J, Desebbe O et al. The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesia and Analgesia*. 2008; 106: 1195-1200.
19. Pinsky MR, Payen D. Functional Hemodynamic Monitoring. In: Vincent JL. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Germany: Springer; 2005. p. 313-329.
20. Michard F 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, 162:134-138.
21. Benjelid K, Suter PM, Romand JA. The respiratory change in preejection period: a new method to predict fluid responsiveness. *J Appl Physiol*. 2004; 96:337-342.

22. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth* 2005, 95:746-755.
23. Michard F et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:935-939.
24. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006, 354:2564-2575.
25. Perner A, Faber T. Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2006; 50: 1068-1073.
26. Heenen S, De Backer D, Vincent JL. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Critical Care*. 2006; 10: R102.
27. Magder S. Predicting volume responsiveness in spontaneously breathing patients: still a challenging problem. *Critical Care*. 2006; 10: 165.
28. Soubrier S, Saulnier F, Hubert H et al. Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? *Intensive Care Medicine*. 2007; 33: 1117-1124.
29. Charron C, Fessenmeyer C, Cosson C et al. The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients. *Anesthesia and Analgesia*. 2006; 102: 1511-1517.
30. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M et al. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Medicine*. 2005; 31: 517-523.
31. Renner J, Cavus E, Meybohm P et al. Stroke volume variation during hemorrhage and after fluid loading: impact of different tidal volumes. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007; 51: 538-544.

32. Renner J, Gruenewald M, Meybohm P et al. Effect of elevated PEEP on dynamic variables of fluid responsiveness in a pediatric animal model. *Paediatric Anaesthesia*. 2008; 18: 1170-1177.
33. Kubitz JC, Annecke T, Kemming GI et al. The influence of positive end-expiratory pressure on stroke volume variation and central blood volume during open and closed chest conditions. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006; 30: 90-95.
34. Duperret S, Lhuillier F, Piriou V et al. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Medicine*. 2007; 33: 163-171.
35. Giebler RM, Behrends M, Steffens T et al. Intraperitoneal and retroperitoneal carbon dioxide insufflation evoke different effects on caval vein pressure gradients in humans: evidence for the Starling resistor concept of abdominal venous return. *Anesthesiology*. 2000; 92: 1568-1580.
36. Keyl C, Stockinger J, Laule S, Staier K, Schiebeling-Römer J, Wiesenack C. Changes in pulse pressure variability during cardiac resynchronization therapy in mechanically ventilated patients. *Critical Care*. 2007; 11:R46.
37. Cavallaro F 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 Medicine*. 2010; 36:1475-1483.