



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

TIAGO GIRALDI

**Associação entre a avaliação hemodinâmica precoce com Ecocardiografia e ventilação mecânica prolongada em pacientes com choque séptico: um estudo piloto**

Association between an early hemodynamic echocardiographic evaluation and prolonged mechanical ventilation in septic shock patients: a pilot study

CAMPINAS

2022

TIAGO GIRALDI

**Associação entre a avaliação hemodinâmica precoce com Ecocardiografia e ventilação mecânica prolongada em pacientes com choque séptico: um estudo piloto**

Association between an early hemodynamic echocardiographic evaluation and prolonged mechanical ventilation in septic shock patients: a pilot study

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de concentração em Clínica Médica

*Dissertation presented to the School of Medical Sciences of the University of Campinas as part of the requirements for obtaining the title of Master of Science, in the field of Internal Medicine*

ORIENTADOR: THIAGO MARTINS SANTOS

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO TIAGO GIRALDI, E ORIENTADA PELO PROF. DR. THIAGO MARTINS SANTOS

CAMPINAS

2022

## Ficha catalográfica

Universidade Estadual de Campinas Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas

Maristella Soares dos Santos – CRB 8/8402

Giraldi, Tiago, 1982-  
Associação entre a avaliação hemodinâmica precoce com Ecocardiografia e ventilação mecânica prolongada em pacientes com choque séptico: um estudo piloto / Tiago Giraldi. – Campinas, SP: [s.n.]. 2022.

Orientador: Thiago Martins Santos.

Tese (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Sepsis. 2. Choque. 3. Ventilação Mecânica. 4. Ecocardiografia. 5. Hemodinâmica. I. Santos, Thiago Martins 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

### **Informações para Biblioteca Digital**

**Título em outro idioma:** Association between an early hemodynamic echocardiographic evaluation and prolonged mechanical ventilation in septic shock patients: a pilot study

#### **Palavras-chave em inglês:**

Sepsis

Shock

Mechanical Ventilation

Echocardiography

Hemodynamics

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Mestre em Ciências

#### **Banca examinadora:**

Thiago Martins Santos [Orientador]

Uri Adrian Prynck Flato

Wilson Nadruz Junior

**Data de defesa:** 21-10-2022

**Programa de pós-graduação:** Clínica Médica

#### **Identificação e informações acadêmicas do aluno (a)**

ORCID do autor: 0000-0003-3252-7256.

Currículo lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2640987314121767>

---

## **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**TIAGO GIRALDI**

---

---

**ORIENTADOR: THIAGO MARTINS SANTOS**

---

---

### **MEMBROS**

- 1. PROFESSOR DOUTOR THIAGO MARTINS SANTOS**
  - 2. PROFESSOR DOUTOR URI ADRIAN PRYNC FLATO**
  - 3. PROFESSOR DOUTOR WILSON NADRUZ JUNIOR**
- 

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

---

**Data: 21/10/2022**

---

## DEDICO ESTE TRABALHO

*Para minha amada filha Maria Clara, luz da minha existência, cujo sorriso está todos os dias em meus pensamentos, mesmo quando estamos distantes*

*Para minha amada esposa Angélica, com quem compartilho sonhos e momentos felizes, sempre companheira, nunca deixando de me apoiar mesmo nas dificuldades*

*A todos os pacientes que participaram desta pesquisa, mesmo sem o saber, e a seus familiares, que em nós confiaram sem receio, e mesmo em um momento de dor e incertezas, não deixaram de apoiar a ciência, fonte de conhecimento e aperfeiçoamento prático*

## **AGRADECIMENTOS**

*Aos meus pais, sem os quais não teria concluído meus estudos, e que muito lutaram para que hoje eu aqui estivesse*

*Aos profissionais da Unidade de Terapia Intensiva de Emergências Clínicas, em especial à equipe de Fisioterapia, e à professora Luciana Castilho, pelo apoio, principalmente durante a fase inicial da pesquisa*

*À fisioterapeuta e minha parceira de pós-graduação Lidiane, em breve também minha colega na profissão médica*

*Ao professor José Roberto Matos Souza, sempre solícito, cuja expertise foi fundamental para o projeto*

*Ao professor Dario Cecílio Fernandes, por sua disponibilidade e ajuda incessante*

*À Universidade Estadual de Campinas e todo o corpo docente do curso de pós-graduação em Clínica Médica, pelo comprometimento com a qualidade e excelência do ensino*

*Ao meu orientador, também colega de Terapia Intensiva, Thiago Martins Santos, pela paciência e confiança depositada em mim depositada e pelas valiosas contribuições dadas durante todo o processo, nunca me permitindo desanimar diante de momentos turbulentos*

### Introdução

A necessidade de ventilação mecânica prolongada (VMP) é comum em pacientes com diagnóstico de choque séptico. Nesses pacientes, a persistência de um padrão hiperdinâmico, com aumento do Débito Cardíaco (DC) e queda da Resistência Vascular Periférica (RVP), está associada a maior mortalidade. A Ecocardiografia, por sua vez, vem sendo cada vez mais utilizada para avaliação hemodinâmica no choque séptico, com finalidades diagnóstica e terapêutica. No entanto, seu valor na determinação prognóstica ainda é incerto, e não há estudos relacionando parâmetros ecocardiográficos e a necessidade de VMP.

### Objetivos

Estudar o papel da Ecocardiografia na avaliação hemodinâmica, nas primeiras 24 horas após admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), de pacientes em choque séptico, submetidos a intubação orotraqueal por insuficiência respiratória aguda, com relação à evolução para VMP.

### Métodos

Neste estudo observacional prospectivo, foi realizada avaliação hemodinâmica de pacientes em choque séptico e ventilação mecânica (VM), através da Ecocardiografia, dentro das primeiras 24 horas de internação na UTI, e não mais do que 72 horas após a intubação orotraqueal. Os seguintes parâmetros ecocardiográficos foram calculados: DC, Índice Cardíaco (IC) e onda  $s'$ , este último apresentando relação inversamente proporcional com a RVP em estudos prévios. A avaliação da função diastólica foi realizada através da relação  $E/e'$ . Os sinais vitais e exames laboratoriais registrados na admissão dos pacientes na sala de Emergência foram coletados retrospectivamente e aqueles provenientes da UTI, prospectivamente. A evolução dos pacientes para VMP foi considerada após um total de 14 dias em VM.

## Resultados

Entre julho de 2018 e junho de 2019, de 162 pacientes elegíveis, 43 foram excluídos devido dificuldades técnicas do exame, arritmias, cardiopatias e baixa expectativa de vida, e 55 por outros motivos. Ao final do período de recrutamento, 64 pacientes foram incluídos, e 26 preencheram critérios para VMP. Os pacientes que evoluíram com VMP apresentaram valores médios maiores de DC (5,49 vs 4,2  $p = 0,023$ ), IC (2,95 vs 2,34,  $p = 0,041$ ) e onda  $s'$  (12,56 vs 9,81,  $p = 0,01$ ), em relação àqueles que foram retirados da VM com sucesso em até 14 dias. Houve também correlação estatisticamente significativa entre o IC e a onda  $s'$  ( $r = 0,374$ ,  $p = 0,007$ ).

As áreas sob a curva (ASC) para o DC, IC e a onda  $s'$  em relação à capacidade de prever VMP foram, respectivamente, de 0,707 ( $\pm 0,06$ ,  $p < 0,01$ ), 0,69 ( $\pm 0,07$ ,  $p = 0,01$ ), e 0,679 ( $\pm 0,08$ ,  $p = 0,03$ ). Pacientes com valores de DC, IC e onda  $s'$  acima de, respectivamente, 4,82 L/min, 2,54 L/min/m<sup>2</sup> e 13,85 cm/s, apresentaram maiores chances de VMP.

## Conclusões

A avaliação hemodinâmica precoce do paciente em choque séptico e em VM, com Ecocardiografia, associa-se à necessidade de VMP ao longo da internação, demonstrando valor prognóstico. Os pacientes com perfil hiperdinâmico, caracterizado por DC, IC e onda  $s'$  aumentados, apresentaram maiores chances de VMP. No entanto, tais parâmetros não podem ser usados isoladamente para prever VMP. Tais achados podem abrir perspectivas para realização de futuros estudos com maior número de pacientes.

## Palavras-Chave

1. Sepsis; 2. Choque; 3. Ventilação Mecânica; 4. Ecocardiografia; 5. Hemodinâmica.

### Introduction

Prolonged mechanical ventilation (PMV) is common in septic shock patients. The persistence of a hyperdynamic profile, with an increase in Cardiac Output (CO) and a decrease in Systemic Vascular Resistance (SVR), is associated with increased mortality in these patients. On the other hand, Echocardiography has been increasingly used for hemodynamic evaluation in septic shock, for diagnostic and therapeutic purposes. However, its role in determining prognosis is still uncertain, and there are no studies associating echocardiographic parameters and the need for PMV.

### Objectives

Evaluating the role of Echocardiography in the hemodynamic assessment of septic shock patients undergoing orotracheal intubation for acute respiratory failure, in the first 24 hours from admission to the Intensive Care Unit (ICU), concerning the need for PMV.

### Methods

In this prospective observational study, hemodynamic assessment of septic shock patients in mechanical ventilation (MV) was performed using Echocardiography, in the first 24 hours from ICU admission, and no later than 72 hours after orotracheal intubation. The following echocardiographic parameters were calculated: CO, Cardiac Index (CI), and  $s'$  wave, the last one inversely proportional to the SVR in previous studies. The assessment of diastolic function was performed using the  $E/e'$  ratio. Vital signs and laboratory data recorded upon admission to the Emergency Room were collected retrospectively, and those collected from the ICU, were prospectively. The evolution to PMV was considered after a total of 14 days in MV.

## Results

Between July 2018 and June 2019, of 162 eligible patients, 43 were excluded due to poor echocardiographic windows, arrhythmias, heart diseases, and low life expectancy, and 55 for other reasons. At the end of the recruitment, 64 patients were enrolled, and 26 met the criteria for PMV. Patients who needed PMV had higher mean values for CO (5,49 vs 4.2,  $p = 0,023$ ), CI (2,95 vs 2,34,  $p = 0,041$ ), and s' wave (12,56 vs 9,81,  $p = 0,01$ ), compared to those that were successfully weaned within 14 days from orotracheal intubation. There was also a statistically significant correlation between CI and the s' wave ( $r = 0,374$ ,  $p = 0,007$ ).

The areas under the curve (AUC) for the CO, CI, and s' wave in predicting PMV were, respectively, 0,707 ( $\pm 0,06$ ,  $p < 0,01$ ), 0,69 ( $\pm 0,07$ ,  $p = 0,01$ ), and 0,679 ( $\pm 0,08$ ,  $p = 0,03$ ). Patients with CO, CI, and s' wave values higher than 4,82 L/min, 2,54 L/min/m<sup>2</sup>, and 13,85 cm/s, respectively, needed PMV more frequently.

## Conclusions

Early echocardiographic hemodynamic assessment of mechanically ventilated septic shock patients relates to the need for PMV during hospitalization, demonstrating prognostic value. Hyperdynamic patients, with increased CO, CI, and s' needed PMV more frequently. However, these echocardiographic parameters should not be used isolated to predict PMV. These findings may open perspectives for carrying out studies with a greater number of patients.

## Keywords

1. Sepsis; 2. Shock; 3. Mechanical Ventilation; 4. Echocardiography; 5. Hemodynamics

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
OBJETIVOS	27
HIPÓTESES	28
METODOLOGIA	29
RESULTADOS	44
DISCUSSÃO	59
LIMITAÇÕES	66
CONCLUSÃO	67
ANÁLISE ESTATÍSTICA	68
REFERÊNCIAS	69
APÊNDICES	78
ANEXOS	91

## INTRODUÇÃO

### A SEPSE

A sepse é um dos diagnósticos sindrômicos mais comuns nas Unidades de Emergência (UE), com uma estimativa de 49 milhões de casos e 11 milhões de óbitos em todo o mundo, em 2017<sup>1</sup>. No Brasil, houve um aumento de 50,5% na incidência de sepse, de 2006 a 2015, com uma taxa de letalidade de 55,5% em hospitais públicos<sup>2</sup>.

Devido à alta prevalência e às elevadas taxas de morbidade e mortalidade, o médico emergencista deve estar sempre atento para o diagnóstico de sepse, principalmente ao cuidar de pacientes com alterações de sinais vitais e histórias clínicas minimamente suspeitas para infecção<sup>3</sup>.

Os critérios definidores de sepse têm sofrido alterações significativas ao longo das últimas décadas. Em 1992, um consenso reunindo duas sociedades norte-americanas conceituou a sepse como resultante da associação entre a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS, do inglês *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) e a presença, confirmada ou não, de infecção<sup>4</sup>.

Por sua vez, a SIRS é definida de acordo com a presença de, ao menos, dois dos seguintes critérios:

1. Temperatura corporal maior do que 38 ou menor do que 36 graus Celsius;
2. Frequência cardíaca (FC) superior a 90 batimentos por minuto (bpm);
3. Frequência respiratória (FR) maior do que 20 movimentos por minuto ou pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial menor do que 32 milímetros de mercúrio (mmHg);
4. Contagem de leucócitos no sangue periférico acima de 12 mil células por milímetros cúbicos ( $\text{mm}^3$ ) ou abaixo de quatro mil por  $\text{mm}^3$ , ou ainda a presença de mais de 10% de células imaturas (bastões)<sup>5</sup>.

Infecção, por sua vez, é definida como a presença de micro-organismos patogênicos (ou potencialmente patogênicos) em tecidos, líquidos ou cavidades cor-

porais normalmente estéreis.

A primeira edição da Campanha de Sobrevivência à Sepse (do inglês *Surviving Sepsis Campaign*), de 2004, manteve essa definição inicial de sepse, mas acrescentou critérios relacionados a alterações de sinais vitais e de exames laboratoriais indicativos de disfunções orgânicas<sup>6</sup>.

Desse modo, surgiu o conceito de sepse grave, que se caracteriza justamente pela presença de disfunções orgânicas, definidas como:

1. Insuficiência renal: débito urinário menor do que 0,5 mililitros por quilo de peso corporal por hora (ml/kg/h) por pelo menos duas horas, e/ou creatinina maior do que dois miligramas por decilitro (mg/dl);
2. Insuficiência respiratória, caracterizada por hipoxemia arterial, definida como razão entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) menor do que 300 mmHg;
3. Choque: presença de hipotensão arterial, definida por pressão arterial sistólica (PAS) menor do que 90 mmHg, ou pressão arterial média (PAM) menor do que 70mmHg, ou ainda decréscimo na PAS maior do que 40 mmHg, acrescida de aumento dos níveis séricos de lactato acima de quatro milimol por litro (mmol/L);
4. Disfunção hepática (bilirrubina total maior do que dois mg/dl);
5. Distúrbio de coagulação, definido como contagem de plaquetas menor do que 100.000/mm<sup>3</sup>, Relação Normalizada Internacional (RNI) maior do que 1,5, ou Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) maior do que 60 segundos;
6. Alteração do estado mental.

O choque séptico, por sua vez, é definido como sepse grave associada à hipotensão arterial (PAS menor que 90 mmHg, e/ou PAM menor que 60 mmHg, ou decréscimo na PAS maior que 40 mmHg do valor basal), apesar de expansão volêmica adequada, levando à necessidade do uso de vasopressores. O choque séptico é considerado refratário quando o uso de vasopressores em doses crescentes é incapaz de restabelecer níveis pressóricos adequados<sup>7</sup>.

Por fim, a evolução do choque séptico para Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos compreende um espectro variável, desde disfunções menores até a falência irreversível das funções orgânicas, de forma que a homeostase não possa ser mantida sem intervenção terapêutica avançada. A identificação desta síndrome carrega importante aspecto prognóstico, pois estudos demonstram sua relação com altos índices de mortalidade<sup>8</sup>.

Mais recentemente, no entanto, os critérios definidores de sepse sofreram importantes alterações. O Terceiro Consenso Internacional para Definição de Sepse e Choque Séptico (*Sepsis-3*) trouxe a interpretação da sepse como uma síndrome causada pela resposta descontrolada do organismo à infecção, levando a disfunções orgânicas ameaçadoras à vida, deixando de lado o foco nos critérios de SIRS<sup>9</sup>.

De acordo com a nova definição, a sepse pode ser diagnosticada quando uma pontuação igual ou maior a dois é encontrada ao se aplicar o escore SOFA (do inglês *Sequential Organ Failure Assessment*), que contempla alterações em seis sistemas: cardiovascular, respiratório, neurológico, renal, hepático e coagulação. Já o choque séptico passa a ser definido como a situação de hipotensão persistente, com necessidade de vasopressores para manter a PAM acima de 65 mmHg, e um valor de lactato sérico acima de dois mmol/L (ou 18mg/dl), a despeito da correta reposição de fluídos.

O consenso *Sepsis-3* trouxe também um escore para rápida identificação de sepse em pacientes com suspeita de infecção, o *quickSOFA* (*qSOFA*), em que o paciente precisa apresentar ao menos dois dos seguintes critérios: alteração de estado mental, FR acima ou igual a 22, ou PAS igual ou inferior a 100 mmHg.

Os novos critérios definidores de sepse, no entanto, vêm sendo criticados, principalmente por especialistas de países em desenvolvimento, pois na tentativa de atingir maior especificidade, não apresentariam sensibilidade adequada à população desses países<sup>10</sup>. Além disso, o escore *qSOFA*, demonstra baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo para o diagnóstico de sepse<sup>11</sup>. Por essas razões, a antiga definição de sepse e de choque séptico, baseada nos critérios de SIRS, ainda não foi completamente deixada de lado, e foi empregada neste estudo.

## CHOQUE SÉPTICO E ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS

Conforme citado acima, o choque séptico é definido como sepse associada à hipotensão arterial (PAS menor que 90 mmHg, e/ou PAM menor que 60 mmHg, ou ainda decréscimo na PAS maior que 40 mmHg do valor basal), apesar de expansão volêmica adequada, levando à necessidade do uso de vasopressores. A última edição da Campanha de Sobrevivência à Sepse recomenda que esta expansão seja realizada na forma de solução cristalóide, na dose de 30 ml por quilo de peso corporal, nas primeiras três horas de atendimento ao paciente<sup>12</sup>.

Quando pacientes são admitidos na UE na fase inicial do choque séptico (conhecida, em inglês, como *very early ebb phase*), geralmente demonstram sinais clínicos compatíveis com redução da perfusão tecidual, como presença de extremidades frias, aumento do tempo de enchimento capilar e livedo cutâneo<sup>13</sup>. Tal achado pode ocorrer, em outros tipos de choque, por hipovolemia absoluta, mas, no caso do paciente em choque séptico, indica mais frequentemente hipovolemia relativa, relacionada à presença de vasodilatação, lesão endotelial e aumento da permeabilidade capilar, ocasionado pelo processo fisiopatológico da sepse, levando à queda do retorno venoso<sup>14</sup>. A diminuição das pressões venosas, por sua vez, leva à redução do volume sistólico (VS) final do ventrículo esquerdo (VE)<sup>15</sup>, configurando um estado hipodinâmico, e, conseqüentemente, a FC aumenta, como mecanismo necessário à manutenção do débito cardíaco (DC). A resistência vascular sistêmica (RVS) está inicialmente aumentada<sup>16</sup>, de modo a manter a pressão de perfusão dos órgãos vitais, mas logo se reduz, devido à vasodilatação arterial promovida pelo aumento da produção de óxido nítrico no endotélio, o qual leva ao relaxamento da musculatura vascular lisa, e assim, hipotensão arterial severa, característica dos estados de choque, com comprometimento da homeostase<sup>17</sup>.

O DC é o produto entre o VS e a FC, enquanto o índice cardíaco (IC) é definido como o DC indexado à área de superfície corpórea (ASC). Como o VS está reduzido na sepse, como consequência da hipovolemia, a FC aumenta, de modo a manter valores normais de DC e IC, e evitar prejuízo à perfusão tecidual. A RVS representa a força exercida pela vasculatura corporal contra o fluxo de sangue<sup>18</sup>, e seu aumento se relaciona à queda do volume circulante efetivo, em decorrência do DC reduzido. O aumento da RVS, nesse caso, tem o objetivo de manter normais as pressões de perfusão dos órgãos vitais, de acordo com a relação entre a PAM,

pressão venosa central (PVC), DC e RVS:  $RVS = (PAM - PVC) / (DC \times 80)^{19}$ .

Por sua vez, a ressuscitação volêmica precoce e efetiva aumenta o retorno venoso, e assim, a capacitância venosa, levando o paciente a um estado circulatório hiperdinâmico, com aumento do VS, e assim, DC e IC normais ou aumentados. Com o aumento do DC e do volume circulante efetivo, ocorre acréscimo da PAM, detectada por barorreceptores localizados na circulação arterial periférica, com consequente queda do tônus simpático, antes necessário para manter a perfusão orgânica<sup>20</sup>. Clinicamente, o paciente passa a apresentar extremidades aquecidas e redução do tempo de enchimento capilar (*flow phase*), e a RVS se mantém diminuída<sup>13</sup>.

A literatura, no entanto, vem demonstrando que a persistência de um estado hipercinético, com elevado DC, taquicardia mantida, e RVS reduzida, está associada a piores desfechos<sup>21</sup>. Em um estudo, Parker *et al.* avaliaram prospectivamente 48 pacientes em choque séptico, e realizaram medidas de FC, IC e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS, que é a resistência vascular periférica indexada à ASC). As medidas foram efetuadas em dois momentos: logo após o diagnóstico de choque séptico, e 24 horas depois. Os pesquisadores observaram que, na avaliação hemodinâmica inicial, tanto sobreviventes quanto não-sobreviventes apresentaram elevado IC e baixo IRVS. No entanto, na segunda avaliação, pacientes que apresentaram queda da FC acima de 18 bpm, queda do IC de, pelo menos, 0,5 L/min/m<sup>2</sup>, ou valor de IRVS acima de 1529 dinas/s/cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup> apresentaram maior chance de sobrevivência. Além disso, entre os não-sobreviventes, mais de dois terços persistiram com IC elevado, demonstrando manutenção de um padrão hiperdinâmico<sup>22</sup>.

Do mesmo modo, Baumgartner *et al.* avaliaram prospectivamente 41 pacientes em choque séptico. Após a ressuscitação volêmica, cinco pacientes se mantinham em choque, mas com características hiperdinâmicas extremas, com IC acima de 7 L/min/m<sup>2</sup>. Esses pacientes apresentaram também reduzida RVS (370 dinas/s/cm<sup>-5</sup>, enquanto o grupo de pacientes com IC abaixo de 7 L/min/m<sup>2</sup> teve uma RVS média de 658 dinas/s/cm<sup>-5</sup>), e índice de volume sistólico (isto é, o volume ejetado pelo VE a cada batimento, indexado à ASC) aumentado (67 ml/m<sup>2</sup>, contra 46 ml/m<sup>2</sup> no grupo com menor IC). Todos os cinco pacientes com IC acima de 7 L/min/m<sup>2</sup> evoluíram a óbito, enquanto o grupo de 31 pacientes com IC entre 3,5 e 7 L/min/m<sup>2</sup> apresentou 35% de mortalidade<sup>23</sup>.

Por sua vez, Groeneveld *et al.* estudaram retrospectivamente 42 pacientes em choque séptico, dos quais 21 sobreviveram e 21 evoluíram a óbito, e compararam valores de IC e IRVS entre os dois grupos, mais especificamente os valores obtidos na primeira avaliação e o menor valor obtido nas avaliações subsequentes, para cada paciente. Os resultados demonstraram que ambos os grupos tinham, em média, um IC igual a 3,21 L/min/m<sup>2</sup> na segunda medida, porém o grupo sobrevivente apresentava IRVS significativamente mais alto ( $p < 0,0005$ ), com uma correlação significativa entre IC e IRVS (não significativa no grupo não sobrevivente). A conclusão dos pesquisadores foi a de que pacientes em choque séptico incapazes de elevar a RVS diante de uma eventual queda do IC (mantendo, desse modo, a RVS persistentemente reduzida), apresentam maiores taxas de óbito<sup>24</sup>.

Por fim, Chotalia *et al.* estudaram retrospectivamente 1014 pacientes sépticos que foram submetidos a Ecocardiografia dentro dos primeiros sete dias do quadro séptico. Pacientes com perfil hiperdinâmico, representado por uma fração de ejeção do VE (FEVE) acima de 70%, apresentaram maior mortalidade em 90 dias do que os pacientes com perfil hipodinâmico (FEVE abaixo de 55%) ou intermediário (FEVE entre 55 e 70%), com taxas de mortalidade de, respectivamente, 58,7%, 34% e 24,7%. Além disso, a RVS associou-se inversamente com uma FEVE hiperdinâmica (odds ratio 0,79 [0,58-0,95])<sup>25</sup>.

A persistência de um estado hipercinético após a ressuscitação volêmica, também pode levar a aumento de pressões de enchimento do VE, devido à taquicardia mantida e à dificuldade de relaxamento do VE na diástole, característica da própria sepse. O aumento destas pressões de enchimento, por sua vez, provoca elevação da pressão de capilar pulmonar, com conseqüente edema pulmonar de origem hidrostática, e aumento do trabalho respiratório, que se manifesta clinicamente como insuficiência respiratória aguda (IRpA)<sup>26</sup>.

## **SEPSE E INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA**

O paciente séptico, ao ser admitido na UE, pode apresentar, na avaliação dos sinais vitais e do exame físico, indícios da presença de múltiplas disfunções orgânicas, como rebaixamento do nível de consciência, taquicardia, hipotensão, aumento do tempo de enchimento capilar e distensão abdominal<sup>27</sup>. Os achados de au-

mento da FR, alteração do padrão ventilatório e queda da saturação arterial de oxigênio apontam para um paciente em IRpA, uma das complicações mais temidas da sepse, embora uma das mais comuns<sup>28</sup>.

A IRpA no paciente em choque séptico pode refletir o esforço do organismo em compensar a acidose metabólica, secundária à hipoperfusão, na forma de aumento da FR. Porém, é muito frequente que a IRpA seja causada pela existência de edema pulmonar de origem inflamatória, relacionado à presença de exsudato no interstício pulmonar e no interior dos alvéolos<sup>29</sup>. Nestes casos, o paciente enquadra-se na Síndrome da Disfunção Respiratória Aguda (SDRA), que pode ter diversas etiologias, entre as quais a sepse é a mais comum<sup>30</sup>. Os pacientes que desenvolvem SDRA têm alta mortalidade, oscilando entre 27 e 45%<sup>31</sup>.

Para que o paciente seja diagnosticado com SDRA, os sintomas respiratórios devem ter se iniciado dentro de uma semana da instalação de uma doença sabidamente causadora de edema pulmonar inflamatório. Alternativamente, também se consideram as situações em que um paciente com patologia pulmonar prévia, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ou fibrose cística, apresenta piora dos sintomas dentro da última semana<sup>32</sup>.

A radiografia de tórax possui acurácia limitada em revelar as opacidades pulmonares indicativas de edema<sup>33</sup>. No entanto, a presença bilateral desse achado é considerada como um dos critérios diagnósticos de SDRA. Além disso, é preciso que o edema pulmonar não seja completamente explicado por aumento das pressões de enchimento do átrio esquerdo (transmitidas ao capilar pulmonar, causando edema), tampouco por hipervolemia<sup>34</sup>.

A SDRA pode ser classificada de acordo com sua gravidade, através da relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Um valor entre 201 e 300 indica SDRA leve, entre 101 e 200 aponta para SDRA moderada, e abaixo de 100 leva ao diagnóstico de SDRA grave<sup>31</sup>.

O tratamento da SDRA, principalmente de suas formas moderada e grave, consiste em intubação orotraqueal e instalação de ventilação mecânica invasiva (VMI) com estratégia ventilatória protetora, em que se adotam volumes correntes baixos, pressões expiratórias finais otimizadas de acordo com a complacência pulmonar estática, pressões de platô pulmonar inferiores a 30 centímetros de água (cm/H<sub>2</sub>O), e variações de pressão de distensão pulmonar limitadas a valores abaixo

de 15 cm/H<sub>2</sub>O<sup>35</sup>. A adoção dessas medidas leva ao aumento de sobrevida dos pacientes com SDRA<sup>36</sup>.

A demora em se reconhecer a presença de edema pulmonar no paciente séptico em IRpA, e de que sua causa seja a SDRA, leva também ao atraso na instalação de VMI, e assim, aumento de morbidade e mortalidade<sup>37</sup>. Portanto, além da alta suspeita de SDRA na UE e na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), é importante buscar a existência de edema pulmonar ao se avaliar o paciente. A ausculta pulmonar e a radiografia de tórax têm baixa sensibilidade para se realizar essa avaliação, o que leva à busca por outros métodos. A ultrassonografia pulmonar, por exemplo, possui maior sensibilidade e acurácia em relação aos métodos citados na avaliação de edema pulmonar, consolidações pulmonares e derrames pleurais<sup>38</sup>. Por sua vez, a Ecocardiografia à beira do leito pode estimar as pressões de enchimento do VE, e assim confirmar, ou excluir, que o edema pulmonar possa ter um componente hidrostático<sup>39</sup>.

## **VENTILAÇÃO MECÂNICA PROLONGADA**

Após o reconhecimento da existência de edema pulmonar, e da SDRA como causa desse edema, o paciente séptico em IRpA, seja na UE ou na UTI, pode vir a necessitar de intubação orotraqueal (IOT) e instalação de VMI. Em um estudo observacional envolvendo mais de 50 países, com um total de 3022 pacientes com critérios de SDRA, 2377 evoluíram com necessidade de VMI<sup>40</sup>. No mesmo estudo, a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com diagnóstico de SDRA foi de 40%.

No entanto, pacientes sépticos internados em UTI podem sobreviver à fase crítica do choque séptico e da SDRA, evoluindo com estabilidade hemodinâmica e ventilatória, redução ou mesmo suspensão da dose de drogas vasopressoras, queda dos níveis de lactato arterial, redução gradual de parâmetros ventilatórios, além de melhora clínica geral, com redução da febre, queda do nível de leucócitos no sangue, aumento da diurese e melhora da consciência após suspensão dos sedativos. Esses pacientes tornam-se, então, candidatos a extubação orotraqueal, ou seja, retirada da prótese ventilatória e retorno à ventilação espontânea. Contudo, muitas vezes o desmame ventilatório do paciente séptico não é simples.

De acordo com o III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica (2013), o

desmame ventilatório é considerado simples quando a extubação do paciente é realizada com sucesso logo após a primeira tentativa; é denominado difícil caso ocorra falha na primeira tentativa de Teste de Respiração Espontânea (TRE), e sejam necessárias até três tentativas, ou até sete dias, desde o primeiro TRE, para se proceder com sucesso à extubação; e, finalmente, é considerado prolongado quando há falha em mais de três tentativas consecutivas de TRE, ou são necessários mais do que sete dias após o primeiro TRE para evoluir com sucesso o desmame do paciente<sup>35</sup>.

Em uma coorte prospectiva e multicêntrica, Funk *et al.* investigaram a incidência de desmame simples, difícil e prolongado em 257 pacientes, clínicos e cirúrgicos, e sua associação com a mortalidade intra-hospitalar. Um total de 37 pacientes (14%) evoluíram com desmame ventilatório prolongado (DVP), e apresentaram maior mortalidade intra-hospitalar (32%), comparados às outras duas categorias ( $p = 0,02$ ). Em um modelo de regressão logística multivariada, DVP se associou a maior risco de morte. Pacientes em que o critério para intubação orotraqueal foi IR-pA, apresentaram maior incidência de DVP ( $p = 0,0038$ ). Por fim, 68% dos pacientes que evoluíram com DVP foram internados por motivos clínicos<sup>41</sup>.

De acordo com o *National Association for Medical Direction of Respiratory Care* (NAMDRC), e o *The Centers for Medicare and Medicaid Services in the United States*, a ventilação mecânica prolongada (VMP) tem sido definida como a permanência do paciente por mais de 21 dias em VMI, por pelo menos seis horas ao dia<sup>42-43</sup>. Estima-se que de 7.250 a 11.400 pacientes evoluem anualmente com necessidade de VMI nos EUA, e 4 a 13% apresentam posteriormente quadro de VMP<sup>44</sup>.

Em uma revisão sistemática e metanálise, Damuth *et al.* estudaram o desfecho a longo prazo de pacientes críticos que foram submetidos a VMP e incluíram pacientes cujo tempo de VMI era de, no mínimo, 14 dias. A mortalidade em até um ano chegou a 59%, levando em consideração 39 estudos de 16 países, sendo que 50% dos pacientes foram liberados com sucesso da VMI ao longo de um ano, e apenas 19% chegaram a receber alta para o domicílio<sup>45</sup>.

A VMP associa-se ao uso prolongado de sedativos e analgésicos e ao *delirium*<sup>46</sup>; à fraqueza diafragmática, miopatia, neuropatia, perda de massa muscular magra e anasarca<sup>47</sup>; e ao aumento na incidência de infecções hospitalares e de úlceras de decúbito<sup>48-49</sup>. Observa-se também utilização desproporcional de recursos

hospitalares, aumento da mortalidade, tanto intra-hospitalar quanto após a alta, queda da funcionalidade do paciente, e grande decréscimo em sua qualidade de vida<sup>50</sup>. Uma coorte realizada em uma UTI do Canadá estimou em 5,4% a prevalência de VMP em pacientes admitidos em UTI, com 42% de mortalidade intra-hospitalar, contra 27,6% no grupo que não evoluiu para VMP ( $p < 0,0001$ )<sup>51</sup>.

Chang *et al.* estudaram 251 pacientes admitidos em VMI por sepse e choque séptico, submetidos a IOT por IRpA, e 58 mantiveram-se dependentes de VMI por mais de 21 dias, sendo considerados pacientes em VMP. Esses pacientes eram mais idosos, e apresentaram mortalidade intra-hospitalar de 41,7%, contra 7,8% dos demais pacientes ( $p < 0,0001$ ), além de maior tempo em UTI (média de 21,5 dias, contra 9,75 dias no grupo que não necessitou de VMI por tempo prolongado)<sup>52</sup>.

Percebe-se que os avanços recentes no manejo dos pacientes agudamente críticos com necessidade de IOT e VMI, incluindo pacientes sépticos com IRpA por SDRA, trouxeram aumento significativo na taxa de sobrevivência a curto prazo. Por outro lado, se houve aumento importante na quantidade de pacientes sépticos que sobrevivem à fase aguda de sua doença, grande parte deles se tornam dependentes de cuidados de UTI, principalmente da VMI, com uma prevalência estimada de 6,6 a 23 por 100.000<sup>53</sup>. Tais pacientes passam, então, a se enquadrar em uma síndrome que vem sendo cada vez mais estudada no ambiente de UTI, chamada de Doença Crítica Crônica (DCC).

De modo geral, a DCC trata-se mais de uma condição clínica do que uma doença específica, afetando pacientes que sobrevivem à fase aguda de sua morbidade (como sepse e trauma, por exemplo), mas permanecem ainda dependentes de terapia de manutenção da vida, como VMI, drogas vasoativas e hemodiálise<sup>54</sup>. Uma definição mais precisa de DCC exige a presença de, ao menos, uma das cinco condições clínicas seguintes, por mais de oito dias, em paciente criticamente enfermo: VMI prolongada, traqueostomia, sepse, úlceras de decúbito, e a presença de disfunção orgânica múltipla, acidente vascular cerebral, hemorragia intracerebral ou traumatismo cranioencefálico<sup>55</sup>. Em uma coorte retrospectiva, Kahn *et al.* estimaram em 7,6% a prevalência de DCC em pacientes admitidos na UTI, de uma total de mais de 3 milhões de pacientes<sup>56</sup>. Esses pacientes, mesmo após muito tempo após a alta hospitalar, podem se manter com restrições físicas severas e

importante redução em sua qualidade de vida. Como resultado, pacientes e seus cuidadores passam a lidar com um pesado fardo, e os custos para os sistemas de saúde em geral têm aumentado gradativamente<sup>57</sup>. Desse modo, é crescente a necessidade de se melhorar o cuidado a esses pacientes, para aliviar seu sofrimento e de seus familiares, reduzir a dependência da VMI, a incidência de infecções hospitalares por germes multirresistentes e de úlceras de decúbito, e melhorar seu estado nutricional.

É difícil, no início da internação, prever os pacientes sépticos que possuem maiores chances de evoluir para VMP, e assim, maior dependência de VMI e aumento do tempo de internação em UTI. Uma série de fatores se associa a maior chance de VMP: sepse, presença de doenças crônicas prévias, desnutrição proteico-calórica, severidade da doença aguda, disfunção cardiovascular, polineuropatia associada à doença crítica, injúria pulmonar não resolvida, fraqueza do diafragma, tosse ineficaz, obstrução traqueobrônquica, pneumonia associada a VMI, sedoanalgesia excessiva, imobilidade prolongada, privação de sono, ansiedade, depressão e *delirium*<sup>58</sup>. Mesmo assim, ainda há necessidade de se criar preditores capazes de indicar com maior acurácia os pacientes com probabilidades aumentadas de evoluir para VMP e DCC, de modo a melhorar cada vez mais o cuidado a esses pacientes. Seria possível, assim, prever a mais provável evolução clínica e as necessidades que esse paciente virá a apresentar ao longo da internação, podendo-se otimizar antecipadamente o direcionamento de recursos, tanto materiais quanto humanos, bem como compartilhar o prognóstico com seus familiares.

## **AValiação DO CHOQUE SéPTICO COM ECOCARDIOGRAFIA**

Nas últimas duas décadas, os aparelhos de ultrassonografia têm se tornado menores, mais compactos e acessíveis, permitindo o crescimento da Ecocardiografia realizada e interpretada pelo clínico à beira do leito<sup>59</sup>. O objetivo dessa prática é permitir avaliação rápida e direcionada do paciente agudamente enfermo, responder dúvidas específicas, e colaborar para o diagnóstico diferencial, fazendo uso eficiente de poucas janelas, visando chegar mais rapidamente ao diagnóstico correto, ou, ao menos, reduzir o leque de possibilidades, e assim introduzir o tratamento correto mais precocemente<sup>60</sup>. Entre as vantagens da Ecocardiografia à beira do leito,

destaca-se sua portabilidade, baixo custo, segurança, difusão, além de dispensar a necessidade de radiação e de contrastes intravenosos<sup>61</sup>. No entanto, trata-se de um método operador-dependente, e a aquisição de medidas ecocardiográficas detalhadas, necessárias para uma avaliação hemodinâmica mais completa, exige treinamento avançado. Recentemente, as evidências favoráveis ao uso da Ecocardiografia por emergencistas e intensivistas têm sido sistematizadas<sup>62</sup>, o que demonstra o interesse crescente e a necessidade de uniformização da avaliação ecocardiográfica do paciente grave.

Uma vez que a sepse é um dos diagnósticos mais comuns na UE e na UTI, o interesse na aplicabilidade, em pacientes sépticos, da Ecocardiografia direcionada ao doente grave, também vem aumentando sobremaneira nos últimos anos.

Assim que um paciente é admitido na UE ou na UTI com quadro de choque, a avaliação com Ecocardiografia a beira do leito permite a rápida diferenciação entre os diversos tipos de choque, como séptico, obstrutivo e cardiogênico, o que traz grande impacto na determinação das condutas mais apropriadas ao paciente<sup>63</sup>.

Como citado acima, a ressuscitação volêmica precoce é um dos pilares do tratamento efetivo do choque séptico; no entanto, a oferta excessiva de fluídos associa-se a aumento da mortalidade<sup>64</sup>. A avaliação da responsividade a volume através da análise da variação do DC, medido pela Ecocardiografia, antes e após manobra de elevação passiva das pernas (do inglês *passive leg raising*), é uma mais versáteis técnicas para predizer a eficácia da necessidade de infusão de fluídos no paciente em UTI<sup>65</sup>.

Por fim, a Ecocardiografia tem grande utilidade na avaliação da contratilidade miocárdica, não só permitindo mudanças drásticas na terapêutica, como também trazendo informações com finalidades prognósticas. Essa avaliação pode ser realizada facilmente na janela ecocardiográfica do eixo curto, através de um método chamado *eyeballing*, em que foi demonstrada correlação satisfatória entre a avaliação qualitativa obtida por operadores inexperientes, e a medida da FEVE realizada por ecocardiografistas<sup>66</sup>.

Com relação ao uso da Ecocardiografia não só no diagnóstico diferencial do choque e como guia terapêutico, mas também como ferramenta prognóstica, Sanfilippo *et al.* demonstraram, por exemplo, que a presença de disfunção diastólica em pacientes admitidos em choque séptico está associada ao aumento da mortalidade<sup>67</sup>.

Mesmo assim, a avaliação do paciente séptico com Ecocardiografia, realizada por emergencistas e intensivistas, deve ser feita sempre consoante ao exame clínico judicioso, e preferencialmente em conjunto com métodos auxiliares de monitorização hemodinâmica, pois apesar da importância das informações fornecidas, esta é uma prática relativamente recente, com ganho crescente de evidências, mas ainda em evolução. É preciso ter em mente que, na grande maioria dos casos, o exame não é realizado por especialistas em Ecocardiografia, que têm longo tempo de treinamento detalhado na técnica, mas pelo mesmo médico responsável pelo atendimento ao paciente crítico. Portanto, é fundamental associar a experiência clínica com a melhor evidência disponível na literatura.

Como foi ressaltado acima, acessar o perfil hemodinâmico de um paciente em choque séptico, assim que admitido na UE ou na UTI, pode ter grande relevância prognóstica, uma vez que a persistência de um perfil hiperdinâmico, ou hipercinético, com valores aumentados de DC e IC, está associada a maior mortalidade. O Ecocardiograma transtorácico pode ter grande valor nessa situação, pois permite tanto a avaliação hemodinâmica qualitativa, através do método do *eyeballing*, como quantitativa, com a medida da FEVE, do DC e do IC, de maneira não invasiva<sup>68</sup>. Há um consenso na literatura de que medidas sequenciais do DC e do VS são úteis na evolução da resposta a fluídos e da terapia com inotrópicos, e na análise da resposta à intervenção terapêutica escolhida<sup>69</sup>. Por outro lado, a medida da velocidade de pico da onda sistólica (onda s') através de uma técnica de Ecocardiografia chamada Doppler tecidual (em inglês, *Tissue Doppler Imaging*) pode estimar indiretamente a FEVE, com a vantagem de ser medida de realização mais rápida e direta<sup>70</sup>.

Ainda sobre a onda s', a elaboração de um modelo teórico por Uemura *et al* demonstraram que os principais determinantes do valor numérico desta onda são a contratilidade e a pós-carga do VE, esta última através de uma relação indireta, de maneira que a onda s' e a RVP podem ser entendidas como inversamente proporcionais<sup>71</sup>, uma vez que a RVP é a principal determinante da pós-carga do VE. Considerando-se que valores aumentados de RVP associam-se a pior prognóstico no choque séptico, a onda s' pode se constituir em uma interessante ferramenta de avaliação prognóstica desses pacientes. Weng *et al*. realizaram a avaliação ecocardiográfica de 61 pacientes em choque séptico, nas primeiras 24 horas após o diagnóstico; os não-sobreviventes apresentaram valores da onda s' significativamente maiores do que os sobreviventes ( $p < 0,0001$ ). Na análise multivariada, valores de s'

acima de 9 cm/s (centímetros por segundo) foram preditores independentes de maior mortalidade em 90 dias, e os autores acreditam que a vasoplegia persistente nesses pacientes, indicando menor RVP, possa explicar, ao menos parcialmente, os achados mencionados<sup>72</sup>.

A avaliação da função diastólica no paciente séptico também pode ser realizada com a Ecocardiografia à beira do leito, através da medida da onda E, pela técnica de Doppler pulsátil (DP), e da onda e', pela mesma técnica de Doppler tecidual descrita para a onda s'. A onda E representa o pico de velocidade precoce do sangue através da valva mitral, na fase de enchimento rápido do VE. Já a onda e' representa o pico de velocidade de movimentação do tecido miocárdico, seja da parede lateral ou septal, também no início da diástole<sup>73</sup>. Valores reduzidos da onda e', abaixo de 8 cm/s, em pacientes adultos e idosos, indicam atraso de relaxamento diastólico do VE<sup>73</sup>. A onda e' ainda tem a vantagem de ser uma variável independente da pré-carga do VE, sofrendo pouca variação de acordo com mudanças nas pressões de enchimento<sup>74</sup>. Por fim, as duas ondas podem ser combinadas na razão E/e', que demonstrou se correlacionar diretamente com as pressões de enchimento do VE, e assim, com a pressão de capilar pulmonar, de modo que valores de E/e' abaixo de 8 cm/s estão relacionados a pressões de enchimento normais, enquanto valores acima de 15 cm/s indicam aumento dessas pressões por disfunção diastólica do VE. Já valores intermediários são inconclusivos<sup>39</sup>.

O aumento da relação E/e' na sepse, além de indicar pacientes com maiores chances de evolução a óbito, também pode ser utilizada, na UTI, em pacientes em desmame da VMI, uma vez que valores aumentados de E/e' na avaliação antes da extubação orotraqueal têm correlação com maiores taxas de falha de extubação, por indicarem pior função diastólica e assim maior pressão do capilar pulmonar após a extubação e maiores chances de edema pulmonar hidrostático<sup>75</sup>.

Percebe-se, assim, como a avaliação hemodinâmica precoce com Ecocardiografia pode ser de grande relevância para se estimar o prognóstico de pacientes sépticos, através tanto da medida direta do DC e do IC, como da avaliação indireta da RVP, pelo cálculo da onda s', e da avaliação da função diastólica, pela medida da razão E/e'.

No entanto, ainda não há estudos avaliando o papel da avaliação hemodinâmica precoce com Ecocardiografia na determinação do prognóstico de pacientes sépticos em VMI, mais especificamente sobre a chance desses pacientes necessita-

rem de VMP, com todas as implicações discutidas acima. A necessidade dessa avaliação fundamenta-se no fato de que pacientes sépticos com persistência do perfil hiperdinâmico apresentam não só maior mortalidade, mas também morbidade aumentada, e assim, maior chance de, ao sobreviverem, evoluírem com dificuldades de desmame ventilatório e maiores chances de preencher critérios para VMP ao longo da internação.

## **OBJETIVOS**

Avaliar o papel da Ecocardiografia na avaliação hemodinâmica precoce, nas primeiras 24 horas após admissão na UTI, de pacientes em choque séptico, submetidos a intubação orotraqueal por insuficiência respiratória aguda, com relação à evolução para ventilação mecânica prolongada

## HIPÓTESES

1. A avaliação hemodinâmica inicial com Ecocardiografia no choque séptico poderia indicar, já na admissão à UTI, pacientes com maiores chances de evolução para Ventilação Mecânica Prolongada.
2. Pacientes em choque séptico com persistência de padrão de choque hiperdinâmico tendem a evoluir mais frequentemente com Ventilação Mecânica Prolongada, pois este perfil está associado a maior gravidade.
3. A avaliação hemodinâmica inicial com Ecocardiografia pode ser uma ferramenta prognóstica, não apenas diagnóstica e terapêutica, para pacientes com choque séptico em VMI.

## METODOLOGIA

### CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Para se chegar aos objetivos mencionados, foi proposto um estudo observacional prospectivo. A população de interesse compôs-se de pacientes em choque séptico, admitidos sob VMI na UTI de Emergências Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP).

Os pacientes foram inseridos no estudo após admissão na UTI, e foram trazidos da Unidade de Emergência Referenciada (UER), onde o diagnóstico de choque séptico foi realizado, e as condutas iniciais foram tomadas antes da solicitação do leito e admissão do paciente na UTI.

A UTI de Emergências Clínicas é composta de 10 leitos, e tem como finalidade atender a demanda por leitos clínicos de Terapia Intensiva, não só da UER, mas também de enfermarias do HC. Cerca de 70% a 80% dos pacientes admitidos apresenta quadro clínico de sepse, e, até 60%, choque séptico e necessidade de VMI, tornando a sepse e o choque séptico os diagnósticos sindrômicos mais prevalentes da UTI. Como o HC-UNICAMP é um hospital de porte terciário, atendendo a uma região com uma população estimada em 6,5 milhões de habitantes, além de ser referência em Hematologia, Nefrologia, Reumatologia e Infectologia, há uma parcela considerável de pacientes imunossuprimidos, em tratamento de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), neoplasias hematológicas, e transplantados renais e de medula óssea, além de pacientes em uso contínuo de corticoterapia por vasculites e outras doenças autoimunes, atendidos pelo hospital em diversos ambulatórios. Esses pacientes procuram o HC assim que necessitam de atendimento médico de urgência, muitas vezes com quadro de sepse e choque séptico, necessitando de internação na UTI de Emergências Clínicas. De modo geral, são pacientes com idade média abaixo da média de outras UTIs do Hospital, como a Unidade Coronariana e a UTI de Cuidados Pós-Operatórios, e de UTIs Clínicas de hospitais privados. Desse modo, a grande maioria desses pacientes é admitida em estado grave, em intubação orotraqueal, VMI e uso de drogas vasoativas, além de disfunções orgânicas diversas, como neurológica, renal e gastrointestinal.

## ASPECTOS ÉTICOS

A coleta de dados se iniciou em julho de 2018, após aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp (CAAE - 64678216.6.0000.5404, [Apêndice 1](#)), de acordo com os princípios estabelecidos pela Declaração de Helsink<sup>76</sup>. A inserção de pacientes e a coleta de dados foi iniciada somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos familiares mais próximos do paciente, que foram devidamente informados sobre a natureza e os objetivos do estudo, e sobre a livre escolha sobre permitir ou não a participação do paciente, bem como solicitar sua retirada do estudo, a qualquer tempo. ([Apêndice 2](#)).

## POPULAÇÃO DO ESTUDO

### Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra se baseou no fato de que, no ano anterior ao início da pesquisa, foram admitidos cerca de 270 pacientes na UTI de Emergências Clínicas, dos quais cerca de 60% apresentaram diagnóstico de choque séptico, e necessidade de VMI. Assim, considerando um grau de confiança de 95% e margem de erro de 5%, e realizando-se os cálculos apropriados, chegou-se a um tamanho da amostra de 95 pacientes.

### Cr<sup>it</sup>érios de inclusão

Foram incluídos somente pacientes acima de 18 anos de idade, submetidos a VMI durante pelo menos 24 horas, e não mais do que 72 horas, cujos dados clínicos e laboratoriais coletados na UER preencheram os critérios de choque séptico da edição de 2016 do *Surviving Sepsis Campaign*<sup>77</sup>, baseados nos critérios de *SIRS*, e cujos familiares mais próximos assinaram o TCLE.

A justificativa para exclusão de pacientes com menos de 24 horas em VMI, é a presença de alterações hemodinâmicas, durante as primeiras horas após a início da VMI, decorrentes de efeitos dos medicamentos utilizados para analgesia e hipnose durante a IOT, bem como da instalação de VMI com pressão positiva, que leva a

redução da pré-carga, e assim do VS e do DC, e aumento da pós carga ventricular<sup>78</sup>, e que poderiam enviesar os resultados obtidos em uma avaliação ecocardiográfica demasiadamente precoce.

A justificativa para exclusão de pacientes em VMI por mais de 72 horas no momento de admissão à UTI, é que após esse período já existe aumento significativo no risco de ocorrência de infecções relacionadas à própria ventilação mecânica, principalmente pneumonia<sup>79</sup>, o que poderia comprometer a análise dos resultados, uma vez que alterações hemodinâmicas encontradas na Ecocardiografia poderiam estar sendo desencadeadas por esse novo processo séptico, e não apenas pelo quadro séptico inicial, que motivou a internação do paciente.

A respeito do uso dos critérios de *SIRS* para o diagnóstico de sepse neste trabalho, em detrimento dos novos critérios do estudo *Sepsis 3*<sup>9</sup>, cumpre ressaltar que a definição de sepse de acordo com os critérios de *SIRS* ainda é a mais utilizada em nosso serviço, o que está em acordo com estudos que demonstraram ser esses critérios ainda adequados para o diagnóstico de sepse em países em desenvolvimento<sup>10</sup>.

### **Critérios de exclusão**

Os seguintes critérios de exclusão foram empregados: mulheres grávidas, pacientes com janela ecocardiográfica desfavorável, pacientes com derrame pericárdico moderado a severo, doença coronariana isquêmica aguda, e doenças crônicas em estágio avançado com limitação à expectativa de vida, bem como pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada, taquiarritmias com repercussão clínica, como fibrilação atrial (FA) de alta resposta e taquicardias ventriculares, pacientes com história de regurgitação mitral severa, estenose mitral e/ou aórtica moderada ou severa, e prótese mitral ou aórtica (biológica ou mecânica).

O derrame pericárdico, quando moderado a severo, leva a alterações hemodinâmicas bastante significativas, com aumento das pressões venosas e queda da pré-carga, bem como desvio do septo interventricular em direção ao VE, levando à redução do VS e queda do DC, com conseqüente aumento da RVP<sup>80</sup>, prejudicando assim a análises das medidas ecocardiográficas.

Por sua vez, a doença coronariana isquêmica aguda, por levar à ativação adrenérgica, causa aumento da RVP, além de poder estar acompanhada de choque cardiogênico, com redução do DC e aumento da RVP, bem como alterações agudas da função diastólica, de modo que, mesmo que essa doença estivesse presente em paciente com choque séptico concomitante, as alterações ecocardiográficas encontradas não poderiam ser atribuídas somente ao quadro séptico.

Pacientes com IC avançada apresentam FEVE reduzida e alterações da função diastólica, geralmente com elevada razão  $E/e'$ , de modo que as medidas de parâmetros hemodinâmicos através da Ecocardiografia também se alteram. A exclusão do paciente nesse caso foi realizada através de classificação previamente conhecida nos estágios III e IV de IC avançada pela NYHA (*New York Heart Association*), ou se o paciente apresentasse FEVE abaixo de 30% em exame ecocardiográfico realizado nos 12 meses anteriores ao estudo.

A ocorrência de taquiarritmias automáticas, com elevada FC (exceto taquicardia sinusal induzida pelo quadro de choque séptico) também prejudicam a análise das medidas ecocardiográficas, pois o DC estará aumentado às custas de maior FC (mas o aumento da FC não poderá ser atribuído unicamente ao choque séptico). A aquisição de medidas fidedignas de DP e TDI também é comprometida. No caso da FA, a irregularidade do ritmo cardíaco leva a dificuldades técnicas para se obter valores confiáveis de DC, IC, e das ondas  $s'$ ,  $E'$ , e  $e'$ , pois nesse caso é necessário obter uma maior amostra de medidas para o cálculo do valor médio de cada parâmetro.

A presença de próteses em valvas aórticas e mitral, bem como lesões significativas dessas mesmas valvas, com insuficiência severa, e estenose moderada e severa, compromete a realização de medidas de DP e TDI por operadores menos experientes, não especialistas em Ecocardiografia, portanto pacientes portadores dessas alterações também foram excluídos.

Por fim, pacientes com doenças crônicas avançadas, como IC classe funcional IV, DPOC em estágio IV, cirrose hepática *Child C*, doença oncológica metastática, e outras doenças terminais, também foram excluídos, pois, uma vez diagnosticados com choque séptico, e em situação de VMI, esses pacientes apresentam prognóstico bastante reservado, e são candidatos a limitação das medidas de

suporte à vida, incluindo a própria VMI, não sendo, portanto, candidatos ideais ao presente estudo.

## COLETA DE DADOS

O recrutamento de pacientes e a coleta de dados foi realizada durante o período diurno de trabalho do autor da pesquisa, na UTI de Emergências Clínicas, de segunda a sexta-feira.

Uma ficha de coleta de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais foi elaborada previamente ao início do estudo ([Apêndice 3](#)). Informações demográficas, sinais vitais, critérios de *SIRS*, parâmetros laboratoriais, e total de volume infundido durante a ressuscitação volêmica, oriundos do momento de admissão do paciente na UER, foram obtidos retrospectivamente, bem como o registro de sinais vitais e do uso de drogas vasoativas, mais especificamente noradrenalina, no momento de admissão do paciente à UTI, e a quantidade de volume infundido entre a admissão do paciente e sua inclusão no estudo.

Já os sinais vitais, uso de drogas vasoativas, e a relação  $PaO_2/FiO_2$  no momento da coleta de dados, foram registrados prospectivamente, bem como exames laboratoriais e quantidade de volume infundido entre a inclusão do paciente no estudo e a realização do exame ecocardiográfico.

A aquisição de dados de sinais vitais e de exames laboratoriais provenientes do momento de chegada do paciente à UER são de fundamental importância para se estimar a gravidade do paciente em choque séptico, em um momento em que a ressuscitação volêmica e antibioticoterapia, pilares do tratamento da sepse, ainda não haviam se iniciado, ou ainda estavam sendo iniciadas.

Por outro lado, a coleta destes mesmos dados no momento de admissão do paciente na UTI, e do exame ecocardiográfico refletem a mudança de estado clínico do paciente desde a chegada na UER, seja numa direção de melhora, piora ou manutenção da gravidade, bem como traduzem seu prognóstico nesses momentos.

Neste sentido, e de posse dos parâmetros clínicos e de exames laboratoriais, três escores de gravidade e prognóstico foram aplicados a cada paciente:

O índice prognóstico *Charlson Comorbidity Index* (Anexo 1), aplicado com dados clínicos da UER, é um preditor de sobrevida em 10 anos de pacientes com múltiplas comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, SIDA, DPOC, insuficiência renal e neoplasias hematológicas, condições bastante prevalentes na população de pacientes sépticos do HC. O escore é considerado baixo entre 1 e 2, moderado entre 3 e 4, e severo se acima de 5<sup>81</sup>.

Com relação ao momento da admissão do paciente na UTI, outro escore de gravidade foi aplicado: o *SAPS-3 (Simplified Acute Physiology Score III)* (Anexo 2), que é um índice preditivo de mortalidade em UTI; sua melhor pontuação discriminativa é acima de 57, que confere ao paciente chance de mortalidade acima de 73,5%<sup>82</sup>.

## **AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA**

Após aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, e de assinatura do TCLE pelos familiares mais próximos, a avaliação ecocardiográfica foi realizada dentro das primeiras 24 horas após a admissão do paciente na UTI.

Para executar a coleta de dados ecocardiográficos foram utilizados dois equipamentos portáteis de ultrassonografia: *General Electric (GE) Vivid e e GE Logiq e*, ambos com frequência no intervalo de 1.7 - 4,0 MHz (mega Hertz) (*GE Healthcare, Kings Park, NY, USA*).

O segundo equipamento tornou-se disponível na UTI durante a realização do estudo, e passou a ser utilizado para a coleta de dados a partir do vigésimo primeiro paciente, devido necessidade de manutenção técnica do primeiro aparelho.

Os equipamentos de ultrassom utilizados permitem gravar as imagens e vídeos obtidos em formato *DICOM* e a realização do processamento das imagens e cálculos em um momento posterior, tornando possível minimizar o tempo ao lado do paciente, evitando interferência na rotina de cuidado pela equipe multidisciplinar e na visita de familiares.

O autor do estudo recebeu treinamento específico em Ecocardiografia previamente à coleta de dados, na forma de estágio supervisionado durante a residência em Medicina Intensiva, e previamente e durante o período da pesquisa. Inici-

almente os exames foram realizados com o paciente na posição supina, ou semi-sentado. O decúbito lateral esquerdo foi utilizado em caso de dificuldades técnicas com a posição inicial.

## **AValiação DO DéBITO CARDÍACO E ÍNDICE CARDÍACO**

O DC foi obtido automaticamente utilizando-se o método de DP ao Ecocardiograma, de acordo com a Fórmula 1 da **Tabela 1**.

O VS é calculado também automaticamente pelo aparelho de acordo com a Fórmula 2. Essa fórmula reflete o fato de que o volume de sangue através de um orifício (no caso, a via de saída do VE, ou VSVE), é igual ao produto da área da seção transversa pela VTI do fluxo sanguíneo que passa por esse orifício.

A VTI (sigla para *Velocity-Time Integral*, ou integral velocidade-tempo) é definida como uma medida de distância, obtida pelo traçado da curva de velocidade *versus* tempo da corrente sanguínea na via de saída do VE. O cálculo é realizado automaticamente pelo computador, usando-se o método do DP, após o examinador posicionar o cursor logo acima da imagem da VSVE na tela, na janela apical 5-câmaras, e obter na tela o gráfico correspondente às velocidades do sangue neste local, em cada batimento, ao longo do tempo (**FIGURA 1**). O número exato de medidas utilizado para esse cálculo foi definido de acordo com a razão FC/FR, de modo a refletir o número de batimentos cardíacos por ciclo respiratório, em geral de quatro a sete medidas consecutivas, e a média dessas medidas foi utilizada para o cálculo da VTI média.

Na Fórmula 3, o valor da AST VSVE foi obtido após a medida do diâmetro da VSVE no janela ecocardiográfica de eixo paraesternal longo, com o marcador do transdutor setorial apontado para o ombro direito do paciente. A medida é realizada na sístole ventricular, momento em que a valva aórtica está completamente aberta, traçando-se a maior distância entre os folhetos valvares, de modo a obter o valor exato do máximo diâmetro da VSVE, e assim, de seu raio (R), com o cuidado da linha da medida entre os folhetos formar um ângulo de 90 graus com o eixo da VSVE.

Na Fórmula 4, o valor de IC foi calculado pelo aparelho após a medida do DC, e o valor da ASC (Fórmula 5), obtido automaticamente mediante a inserção dos

dados antropométricos do paciente pelo examinador, no início do exame<sup>83-84</sup>.

**Tabela 1** - Fórmulas utilizadas para o cálculo das variáveis ecocardiográficas

<b>FÓRMULA 1</b>	<p style="text-align: center;"><b>DC = VS x FC</b></p> <p>VS = Volume sistólico final do ventrículo esquerdo em litros</p> <p>FC = Frequência cardíaca em batimentos por minuto</p>
<b>FÓRMULA 2</b>	<p style="text-align: center;"><b>VS = AST VSVE x VTI VSVE</b></p> <p>AST VSVE = Área de secção transversa da VSVE (via de saída do ventrículo esquerdo)</p> <p>VTI VSVE = <i>Velocity-time integral</i>, ou integral velocidade-tempo, da VSVE</p>
<b>FÓRMULA 3</b>	<p style="text-align: center;"><b>AST VSVE = R<sup>2</sup> x π</b></p> <p>R = Raio da VSVE, em cm π = 3,14</p>
<b>FÓRMULA 4</b>	<p style="text-align: center;"><b>IC = DC / ASC</b></p> <p>ASC = Área de superfície corpórea</p>
<b>FÓRMULA 5</b>	<p style="text-align: center;"><b>ASC = (altura [cm])<sup>0.725</sup> x (peso [kg])<sup>0.427</sup> x 0.007184</b></p>

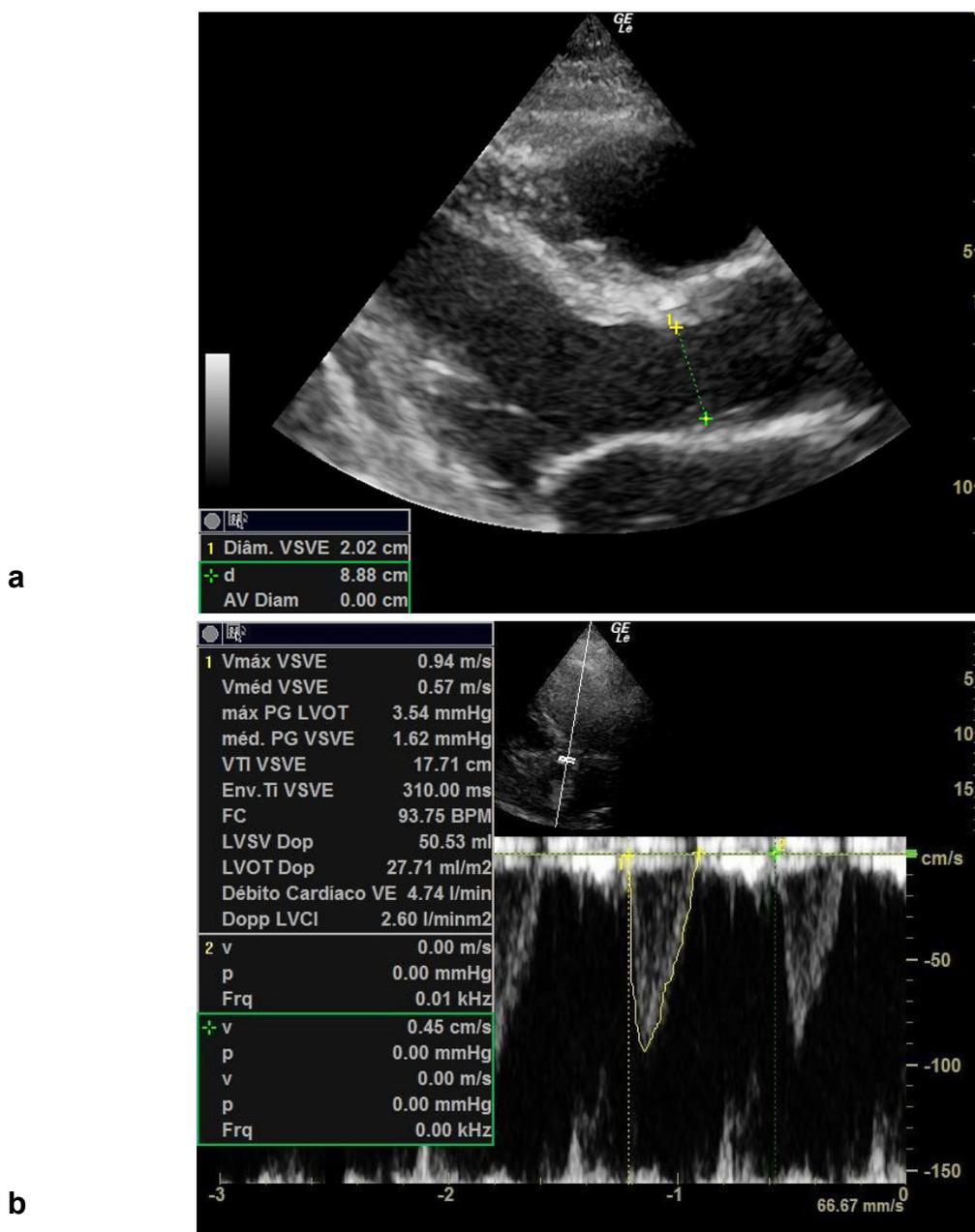
## MEDIDA DAS FUNÇÕES DIASTÓLICA E SISTÓLICA

A função diastólica foi avaliada através da medida da razão  $E/e'$ . A onda E, ou seja, o valor de pico da velocidade da corrente sanguínea através da valva mitral, na fase de enchimento rápido do VE, ou seja, na fase inicial da diástole, foi calculada através do Doppler pulsátil na janela apical, posicionando-se o cursor acima da abertura da valva mitral. Para cada exame foi realizada a média de três medidas consecutivas da onda E em cm/s. (FIGURA 2)

Logo em seguida, na mesma janela, foi ativada a função de TDI. O cursor foi posicionado na parede livre do VE, na junção com o ânulo lateral da valva mitral e foram obtidas três medidas consecutivas da onda  $e'$ , ou seja, o valor de pico da velocidade de deslocamento do tecido miocárdico nesse ponto, no início da diástole, sendo calculada a média entre elas, em cm/s. (FIGURA 3)

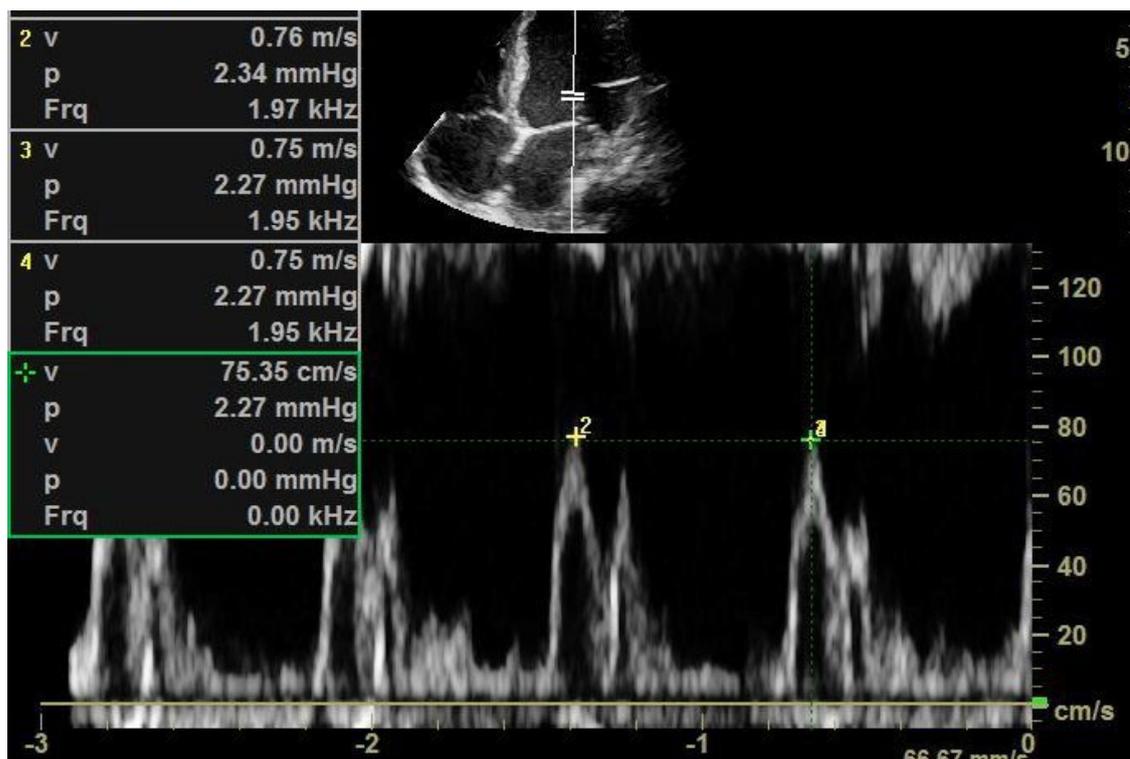
Após a medida da onda  $e'$ , o *software* executa automaticamente o cálculo da relação  $E/e'$ .

Na mesma imagem utilizada para o cálculo de onda  $e'$ , foram realizadas três medidas consecutivas da onda  $s'$ , isto é, do pico de velocidade de deslocamento do tecido miocárdico nesse ponto, na fase sistólica. Do mesmo modo, foi utilizada a média de três medidas, em cm/s. (FIGURA 4)

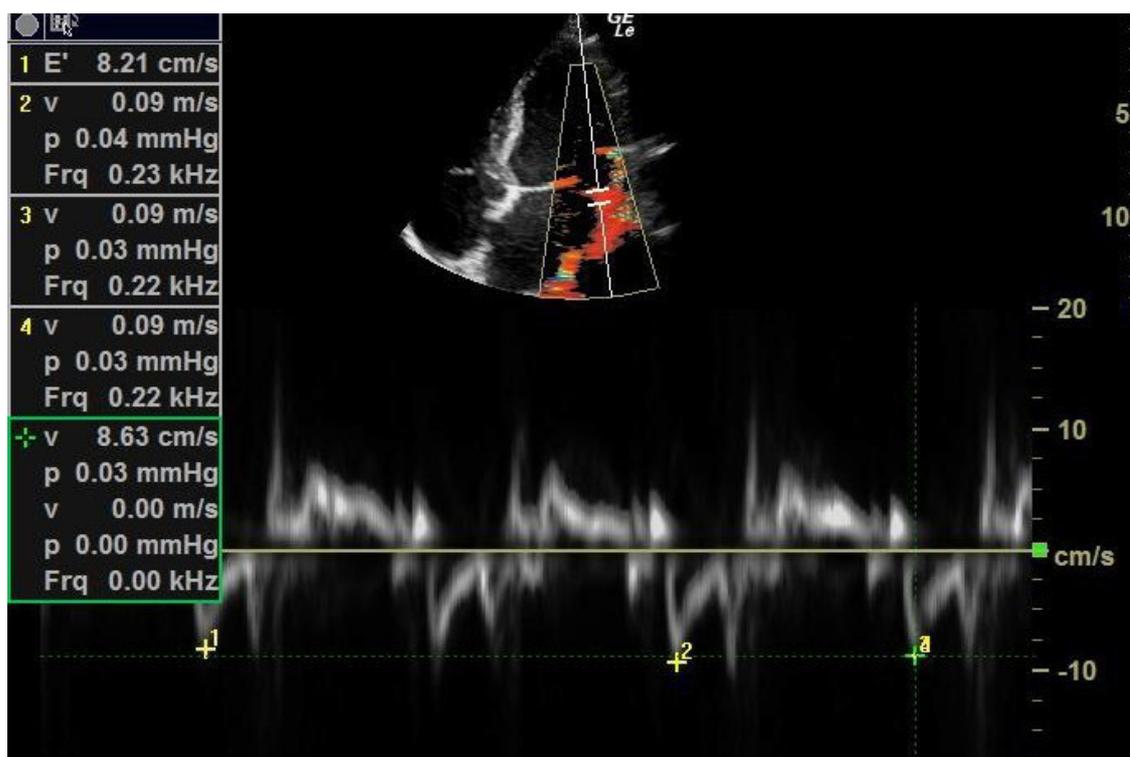


**Figura 1** – Exemplo de medida do DC e do IC. Em **a**, medida do diâmetro da VSVE na janela paraesternal de eixo longo, no momento da sístole, em que a valva aórtica está completamente aberta. Em **b**, na janela apical 5 câmaras, a VTI em um batimento cardíaco é identificada na imagem como a linha amarela tracejada, e seu valor está representado como *VTI VSVE*. O espaço de tempo delimitado respectivamente entre as linhas tracejadas amarela e verde corresponde a um ciclo cardíaco.

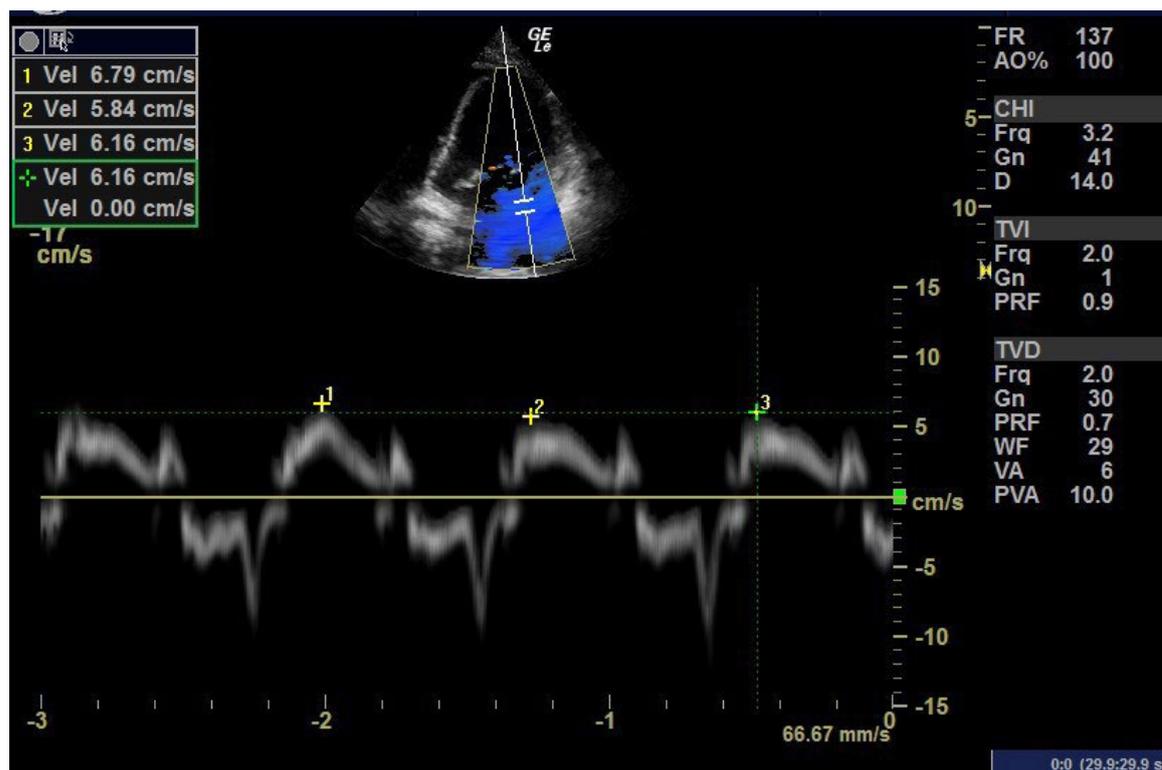
O DC e o IC estão sinalizados na caixa de valores como *Débito Cardíaco VE* e *Dopp LVCI*, respectivamente. DC = Débito Cardíaco. IC = Índice Cardíaco. VTI = *Velocity Time Integral*. VSVE: Via de Saída do Ventrículo Esquerdo.



**Figura 2** – Exemplo de três medidas consecutivas da onda E (a terceira medida está oculta na imagem pela caixa de valores), respectivamente de 0,76 m/s, 0,75 m/s e 0,75 m/s, obtidas na janela apical através do Doppler pulsátil. A média das três medidas é calculada automaticamente pelo *software*, resultando em 75,35 cm/s. O pico da onda E é representado pelas pontuações em amarelo na imagem. Onda E = pico de velocidade de sangue na fase precoce da diástole, através da valva mitral.



**Figura 3** – Exemplo de três medidas consecutivas da onda e', obtidas através do Doppler tecidual na janela apical, e representadas como pontuações amarelas na imagem, com média de 8,21 cm/s, sinalizada na caixa de valores. Onda e' = pico de velocidade de deslocamento do tecido miocárdico na fase precoce da diástole, na parede lateral, no ânulo da valva mitral.



**Figura 4** – Exemplo de três medidas da onda  $s'$ , de 6,79 cm/s, 5,84 cm/s e 6,16 cm/s, sinalizadas na caixa de valores. Onda  $s'$  = pico de velocidade de deslocamento do tecido miocárdico na fase sistólica, na parede lateral, no ânulo da valva mitral.

## **EXTUBAÇÃO**

A extubação dos pacientes incluídos na pesquisa seguiu os critérios determinados pela equipe assistente da UTI de Emergências Clínicas, aplicados para os demais pacientes, conforme protocolo institucional criado em conjunto com a equipe de Fisioterapia Respiratória. Os resultados da avaliação ecocardiográfica do estudo não foram compartilhados com a equipe assistente.

O desmame ventilatório foi iniciado assim que o processo de sepse foi considerado curado, ou potencialmente melhorado; parâmetros ventilatórios baixos ( $\text{FiO}_2$  menor ou igual a 40%, PEEP, ou pressão expiratória final positiva, menor ou igual a 8  $\text{cmH}_2\text{O}$ ; troca de gases adequada, com valores de  $\text{PaO}_2$  acima de 60  $\text{mmHg}$ ; paciente capaz de iniciar esforços inspiratórios espontâneos; e estabilidade hemodinâmica). A transição para o modo ventilatório espontâneo realizou-se assim que paciente se tornou capaz de executar dez incursões ventilatórias por minuto. Assim que possível, o paciente foi submetido ao TRE, com pressão de suporte ventilatória de 7 a 8  $\text{cmH}_2\text{O}$ , por uma hora, e extubado em caso de tolerância ao teste, e de acordo com decisão da equipe médica assistente e equipe de Fisioterapia Respiratória. Foram considerados sinais de intolerância ao TRE: FR acima de 35 rpm, queda de saturação arterial de  $\text{O}_2$  abaixo de 90%, FC acima de 140 bpm, PAS acima de 180 $\text{mmHg}$  ou abaixo de 90 $\text{mmHg}$  e alterações agudas do nível de consciência.

## **DEFINIÇÃO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA PROLONGADA**

A progressão para VMP foi considerada quando o paciente necessitava se manter conectado à VMI mesmo após 14 dias ou mais do momento da IOT. Este período muitas vezes é encontrado na literatura como limite da tolerância de manutenção de pacientes clínicos em VMI através de tubo orotraqueal<sup>85</sup>. A partir desse período, é comum que seja solicitada a realização de traqueostomia, caso a extubação do paciente não seja prontamente factível.

Os pacientes que foram extubados antes de se completar 14 dias de VMI, mas que evoluíram com falha de extubação (ou seja, necessitaram ser reintubados e reconectados à VMI após menos de 48 horas após a extubação), e que após a reintubação completaram um total de 14 dias em VMI, considerando os dias anteriores e

posteriores ao momento da nova intubação, também foram considerados em VMP.

## RESULTADOS

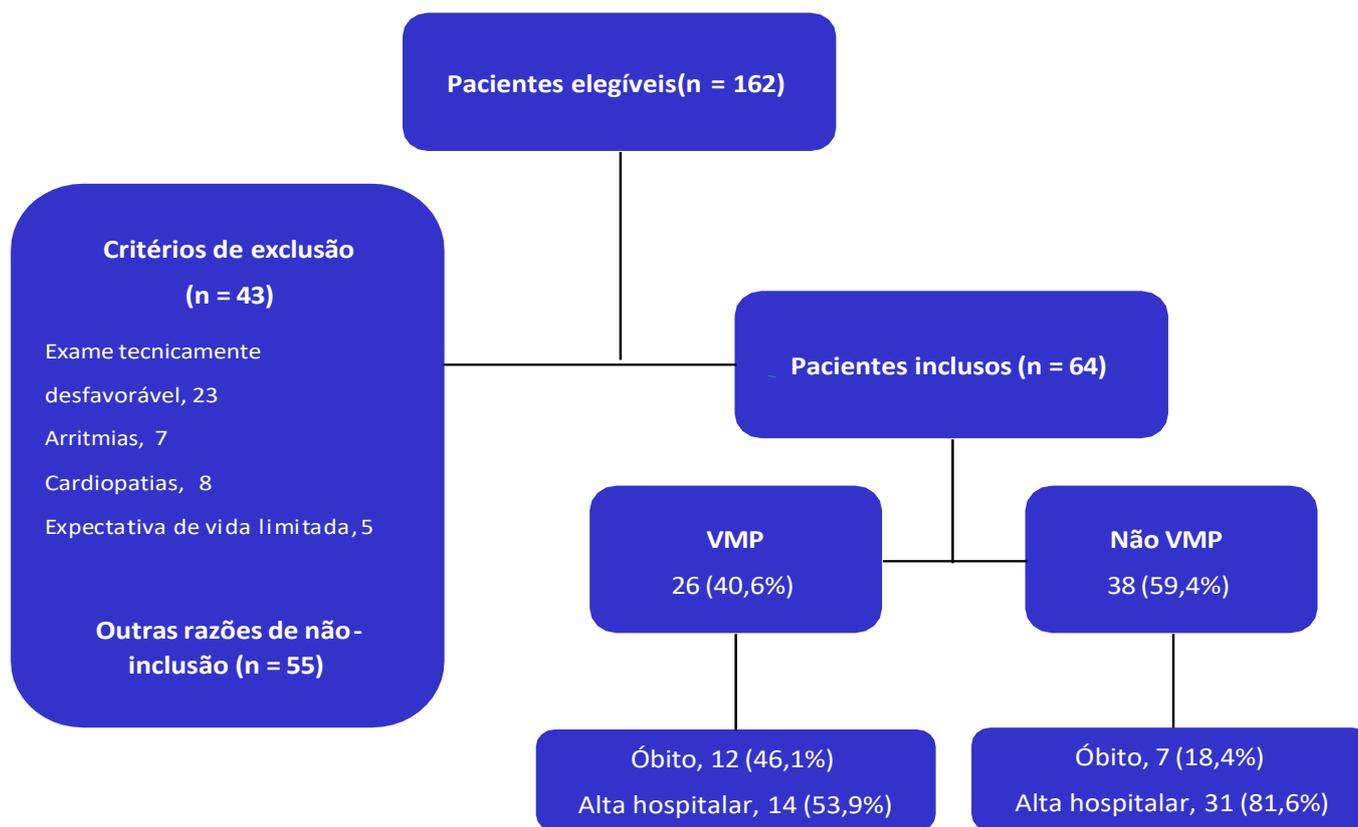
Entre julho de 2018 e junho de 2019, 162 pacientes preencheram os critérios de inclusão acima descritos.

Foram excluídos 43 pacientes, de acordo com os critérios a seguir:

- 23 pacientes apresentaram janelas ecocardiográficas inadequadas, dificultando a aquisição de imagens e realização de medidas.
- 7 pacientes apresentaram arritmias, como fibrilação atrial, que prejudicavam a validade de eventuais medidas que fossem realizadas.
- 8 pacientes apresentaram cardiopatias descritas como critérios de exclusão (4 pacientes com valvulopatia severa, 3 com IC avançada e 1 com prótese valvar).
- 5 pacientes devido a expectativa de vida reduzida, por concomitante doença crônica avançada.

Outros 55 pacientes não foram incluídos, devido aos seguintes motivos: existência de amostra de conveniência (uma vez que a coleta de dados foi realizada de segunda a sexta-feira, no horário de rotina da UTI), óbito antes da coleta de dados, tempo inábil para assinatura do TCLE pelos familiares, e recusa dos familiares em assinar o TCLE.

Assim, ao final do período de recrutamento, 64 pacientes foram incluídos definitivamente para o estudo, e 26 preencheram critérios para VMP, conforme a figura abaixo:



VMP: Ventilação mecânica prolongada

Em média, os pacientes permaneceram na UER, do momento de admissão no HC-Unicamp até a transferência para a UTI, por 34,5 horas. No momento de admissão à UTI, o tempo médio em VMI era de 19,4 horas.

A **Tabela 2** mostra dados epidemiológicos e demográficos dos 64 pacientes incluídos no estudo, divididos pela evolução ou não para VMP.

Inicialmente, a variável idade, que teve uma média de 48,08 anos no grupo VMP, e de 52,2 anos no grupo não-VMP, com um valor de  $p$  não significativo, de 0,247.

Com relação ao sexo, não houve diferença expressiva entre os dois grupos ( $p = 0,184$ ), embora o grupo VMP tenha apresentado um valor proporcionalmente alto de pacientes do sexo masculino (69,23%) em relação ao grupo não-VMP (52,63%).

Quanto às principais comorbidades clínicas presentes na população de pacientes com choque séptico, também não houve diferença estatisticamente signifi-

cativa entre os dois grupos de pacientes: hipertensão arterial ( $p = 0,416$ ), diabetes mellitus ( $p = 0,908$ ) e tabagismo ( $p = 0,234$ ).

A **Tabela 3** mostra a comparação, entre os dois grupos de pacientes, em relação ao foco da sepse e aos índices prognósticos. Houve prevalência do foco pulmonar tanto no grupo VMP (76,92%) quanto no grupo não VMP (68,42%), porém o valor de  $p$  não foi significativo. Com relação ao índice *Charlson Comorbidity Index*, apresentou valor médio de 2,77 no grupo VMP e de 2,75 no grupo não VMP,  $p = 0,975$ . O mesmo foi observado para o índice SAPS 3 (valor médio de 62,23 no grupo VMP e de 57,81 no grupo não VMP,  $p = 0,216$ ).

Já a **Tabela 4** mostra a comparação entre os dois grupos de pacientes com relação aos sinais vitais de admissão na UER (PAM, FC, FR), valor de lactato arterial coletado neste mesmo momento, e valor da relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  obtido no momento da avaliação ecocardiográfica. Apenas este último parâmetro apresentou diferença estatisticamente significativa (valor médio de 213,9 no grupo VMP e de 282,38 no grupo não VMP,  $p = 0,014$ ).

Na **Tabela 5** encontram-se dados relativos à proporção de pacientes, nos grupos VMP e não VMP, que necessitaram da infusão de droga vasoativas, tanto no momento da admissão à UTI, quanto na ocasião do exame ecocardiográfico, bem como a diferença entre a dose média do medicamento, no momento do exame. Essa análise teve por objetivo mensurar a gravidade do choque entre os dois grupos, utilizando como critério a quantidade de pacientes com necessidade de droga vasoativa e sua respectiva dose, bem como a possível melhora ou piora hemodinâmica nas primeiras 24 horas da internação na UTI, uma vez que o exame sempre foi realizado dentro desse intervalo de tempo, levando-se em conta também que as drogas vasoativas podem, por si só, levar a alterações nos parâmetros ecocardiográficos de avaliação hemodinâmica. A norepinefrina foi a única droga vasoativa em infusão contínua utilizada pelos pacientes estudados, nos momentos citados, de modo que a Tabela contempla dados referentes apenas a essa medicação. Observa-se que, no momento da admissão à UTI, a porcentagem de pacientes em uso de noradrenalina é semelhante, e no momento do exame, há uma proporção visivelmente inferior de pacientes no grupo não-VMP, mas a diferença não foi significativa estatisticamente. Não houve também diferença significativa com relação à dose de noradrenalina em

mcg/kg/min, no momento em que as variáveis ecocardiográficas foram medidas.

A **Tabela 5** também traz dados relativos à quantidade de volume infundido, da admissão do paciente à UER ao momento do exame ecocardiográfico, com o objetivo de ressuscitação volêmica, conforme orientado pelo *Surviving Sepsis Campaign*<sup>77</sup>. Justifica-se essa análise comparativa entre os grupos VMP e não VMP, de maneira a compreender se a ressuscitação volêmica menos efetiva poderia ter colaborado para uma evolução mais grave do choque em um dos dois grupos, levando-se também em consideração que diferenças significativas na quantidade de volume infundido poderiam justificar diferenças também significativas de VS, e portanto, de DC e IC entre os grupos. No entanto, o valor de  $p$  não foi significativo com relação a esse parâmetro.

Por fim, a Tabela 5 também traz a comparação referente ao tempo médio de VMI, em dias, e à mortalidade intra-hospitalar. Pacientes do grupo VMP tiveram evolução significativamente mais frequente a óbito.

A **Tabela 6** mostra a comparação entre os grupos VMP e não VMP em relação aos parâmetros ecocardiográficos obtidos na avaliação dentro das primeiras 24 horas de VMI. Pacientes do grupo VMP apresentaram valores médios maiores de DC e IC (5,49 L/min e 2,95 L/min/m<sup>2</sup> respectivamente) em relação ao grupo não VMP (4,2 L/min e 2,34 L/min/m<sup>2</sup>, respectivamente). As diferenças foram estatisticamente significativas ( $p = 0,023$  para o DC, e  $p = 0,041$  para o IC). Com relação ao TDI, os valores de  $s'$  e  $e'$  também foram maiores no grupo VMP (12,56 cm/s e 12,22 cm/s, respectivamente), comparando-se com o grupo não VMP (9,81 cm/s e 9,61 cm/s, respectivamente). As diferenças também foram estatisticamente significativas ( $p = 0,01$  no caso da onda  $s'$ , e  $p = 0,014$  para a onda  $e'$ ).

Foi realizada também a correlação entre os próprios parâmetros ecocardiográficos medidos. Houve correlação estatisticamente significativa entre o IC e a onda  $s'$  ( $r = 0,374$ ,  $p = 0,007$ ), valor que equivale a uma associação fraca<sup>86</sup>.

Por outro lado, a razão  $E/e'$  não apresentou diferença significativa entre os grupos: os pacientes do grupo VMP apresentaram valor médio de 6,67, e no grupo não VMP, de 8,35 ( $p = 0,152$ ).

De modo a entender a acurácia dos parâmetros ecocardiográficos para

predizer, isoladamente, no primeiro dia na UTI, a evolução do paciente em choque séptico para VMP, foram traçadas curvas ROC (abreviação para *Receiver Operating Characteristic*), para cada uma das variáveis que teve associação positiva com evolução para VMP, e calculado o valor da área sob a curva.

A **Figura 6** mostra a curva ROC obtida utilizando-se os valores de DC. A área sob a curva para o DC em predizer a necessidade de VMP foi de 0,707 ( $\pm 0,06$ ,  $p < 0,01$ ), que é um valor compatível com uma acurácia pobre. Valores de DC iguais ou maiores do que 4,82 L/min se associaram a maior chance de VMP, com uma sensibilidade de 64,3% e uma especificidade de 78,9%, com uma razão de verossimilhança positiva de 2,91 e uma razão de verossimilhança negativa de 0,49.

Já a **Figura 7** mostra a curva ROC obtida utilizando-se os valores de IC. A área sob a curva para o IC em predizer a necessidade de VMP foi de 0,69 ( $\pm 0,07$ ,  $p = 0,01$ ). Valores de IC iguais ou maiores do que 2,54 L/min/m<sup>2</sup> se associaram a maior chance de VMP, com uma sensibilidade de 69,2% e uma especificidade de 71,1%, com uma razão de verossimilhança positiva de 2,39 e uma razão de verossimilhança negativa de 0,43.

A **Figura 8** mostra a curva ROC obtida utilizando-se os valores de  $s'$ . A área sob a curva para a onda  $s'$  em predizer a necessidade de VMP foi de 0,679 ( $\pm 0,08$ ,  $p = 0,03$ ). Valores de  $s'$  iguais ou maiores do que 13,85 cm/s se associaram a maior chance de VMP, com uma sensibilidade de 42,1% e uma especificidade de 90,6%, com uma razão de verossimilhança positiva de 4,48 e uma razão de verossimilhança negativa de 0,36.

Por fim, A **Figura 9** mostra a curva ROC obtida utilizando-se os valores da onda  $e'$ . A área sob a curva foi de 0,679 ( $\pm 0,08$ ,  $p = 0,06$ ). Valores de  $e'$  iguais ou maiores do que 12,89 cm/s se associaram a maior chance de VMP, com uma sensibilidade de 42,9% e uma especificidade de 88,2%, com uma razão de verossimilhança positiva de 3,63 e uma razão de verossimilhança negativa de 0,64.

Para cada uma das variáveis ecocardiográficas, foi calculada a correlação com os tempos de permanência hospitalar e tempo de permanência em UTI. No entanto, não houve associação estatisticamente significativa.

Através do Teste t independente, também foi verificada a associação entre

as variáveis ecocardiográficas e evolução para óbito. Não houve associação estatisticamente significativa.

**Tabela 2** - Valores das variáveis demográficas e de comorbidades clínicas da população do estudo, de acordo com a evolução para Ventilação Mecânica Prolongada (VMP), e os respectivos valores de *p*

<b>População (N=64)</b>	<b>VMP (N=26)</b>	<b>Não VMP (N=38)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Idade (a): média (± DP)</b>	48,08 (± 16,78)	52,52 (± 13,57)	0,247
<b>Sexo masculino: n (%)</b>	18 (69,23)	20 (52,63)	0,184
<b>Hipertensão Arterial: n (%)</b>	12 (46,15)	15 (39,47)	0,416
<b>Diabetes: n (%)</b>	6 (23,07)	10 (26,31)	0,908
<b>Tabagismo: n (%)</b>	10 (38,46)	10 (26,31)	0,234

**Tabela 3** - Valores das variáveis foco da sepse (pulmonar ou não-pulmonar) e dos índices prognósticos (*Charlson Comorbidity Index* e *SAPS-3*) da população do estudo, de acordo com a evolução para Ventilação Mecânica Prolongada (VMP), e os respectivos valores de *p*

<b>População (N=64)</b>	<b>VMP (N=26)</b>	<b>Não VMP (N=38)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Infecção Pulmonar: n (%)</b>	20 (76,92)	26 (68,42)	0,457
<b>Infecção Não- pulmonar: n (%)</b>	6 (23,08)	12 (31,58)	0,457
<b><i>Charlson</i>: média (± DP)</b>	2,77 (± 2,4)	2,75 (± 2,28)	0,975
<b><i>SAPS 3</i>: média (± DP)</b>	62,23 (± 16,37)	57,81 (± 11,90)	0,216

*Charlson*: Charlson Comorbidity Index

*SAPS-3*: Simplified Acute Physiology Score III

**Tabela 4** - Valores médios de parâmetros clínicos (PAM, FC, FR e lactato arterial), coletados no momento de admissão do paciente na Unidade de Emergência, e da relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , coletada no momento do exame ecocardiográfico, na população do estudo, de acordo com a evolução para Ventilação Mecânica Prolongada (VMP), e os respectivos valores de  $p$

<b>População (N=64)</b>	<b>VMP (N=26)</b>	<b>Não VMP (N=38)</b>	<b><math>p</math></b>
<b>PAM (mmHg) (<math>\pm</math> DP)</b>	101,89 ( $\pm$ 26,91)	88,68 ( $\pm$ 19,76)	0,062
<b>FC (bpm) (<math>\pm</math> DP)</b>	101,24 ( $\pm$ 21,54)	105 ( $\pm$ 24,83)	0,607
<b>FR (rpm) (<math>\pm</math> DP)</b>	28,17 ( $\pm$ 10,4)	30,24 ( $\pm$ 11,81)	0,63
<b><math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math> (<math>\pm</math> DP)</b>	213,90 ( $\pm$ 76,11)	282,38 ( $\pm$ 97,16)	0,014
<b>Lactato arterial (mmol/L) (<math>\pm</math> DP)</b>	2,1 ( $\pm$ 1,95)	2,35 ( $\pm$ 3,77)	0,778

PAM: Pressão arterial média; FC: Frequência cardíaca; FR: Frequência Respiratória;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ : razão entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio ofertada pela ventilação mecânica.

**Tabela 5** - Valores relacionados ao uso de noradrenalina, volume utilizado na ressuscitação volêmica do choque séptico, tempo total em ventilação mecânica, e mortalidade intra-hospitalar, na população do estudo, de acordo com a evolução para Ventilação Mecânica Prolongada (VMP), e os respectivos valores de  $p$

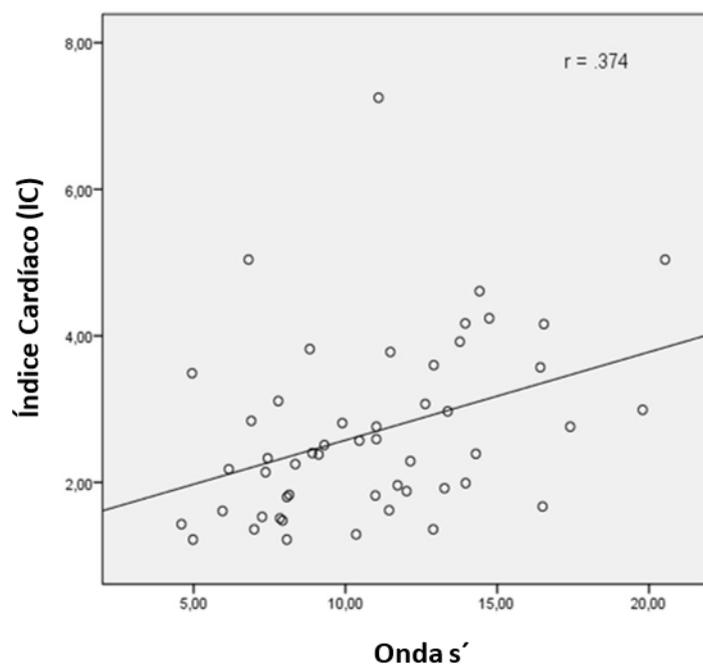
<b>População (N=64)</b>	<b>VMP (N=26)</b>	<b>Não VMP (N=38)</b>	<b><math>p</math></b>
<b>Pacientes em uso de noradrenalina (T1) (%)</b>	53,8	61,1	0,418
<b>Pacientes em uso de noradrenalina (T2) (%)</b>	61,5	37,8	0,064
<b>Dose de noradrenalina (T2) (mcg/kg/min) média (<math>\pm</math> DP)</b>	0,1 ( $\pm$ 0,07)	0,144 ( $\pm$ 0,1)	0,185
<b>Ressuscitação volêmica, da admissão na UER a T2 (ml) média (<math>\pm</math> DP)</b>	1663,63 ( $\pm$ 1294,23)	1622,8 ( $\pm$ 979,61)	0,894
<b>Média de dias em VM</b>	25,42	6,53	<0,001
<b>Mortalidade intra-hospitalar, n (%)</b>	12 (46,2)	7 (18,4)	0,026

T1: Momento da admissão à UTI. T2: Momento do exame ecocardiográfico. VM: ventilação mecânica; UER: Unidade de Emergência Referenciada.

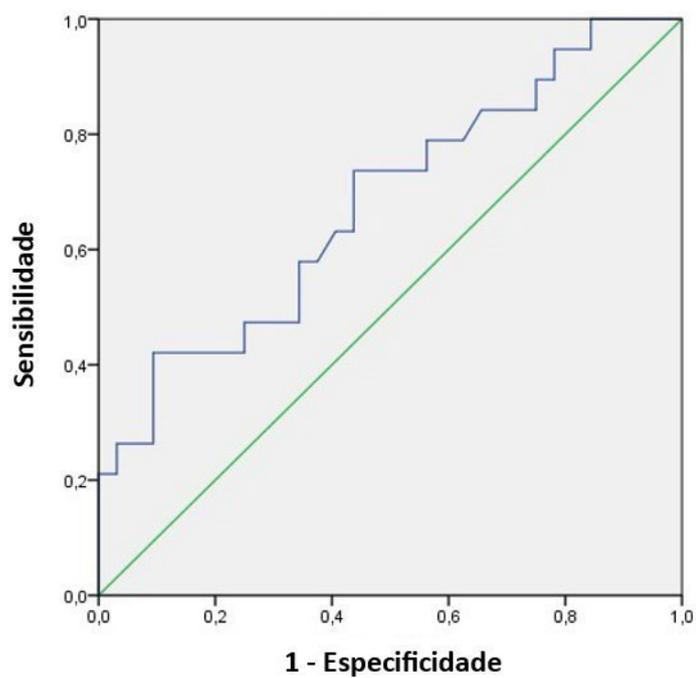
**Tabela 6** - Valores médios das variáveis ecocardiográficas calculadas na população do estudo, de acordo com a evolução para Ventilação Mecânica Prolongada (VMP), e os respectivos valores de *p*

<b>População (N=64)</b>	<b>VMP (N=26)</b>	<b>Não VMP (N=38)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>DC (L/min) (± DP)</b>	5,49 (± 1,94)	4,2 (± 2,31)	0,023
<b>IC (L/min/m<sup>2</sup>) (± DP)</b>	2,95 (± 1,06)	2,34 (± 1,21)	0,041
<b>Onda s' (cm/s) (± DP)</b>	12,56 (± 4.,7)	9,81 (± 3,18)	0,01
<b>Onda e' (cm/s) (± DP)</b>	12,22 (± 4,85)	9,61 (± 2,79)	0,014
<b>E/e' (± DP)</b>	6,67 (± 3,51)	8,35 (± 4,79)	0,152

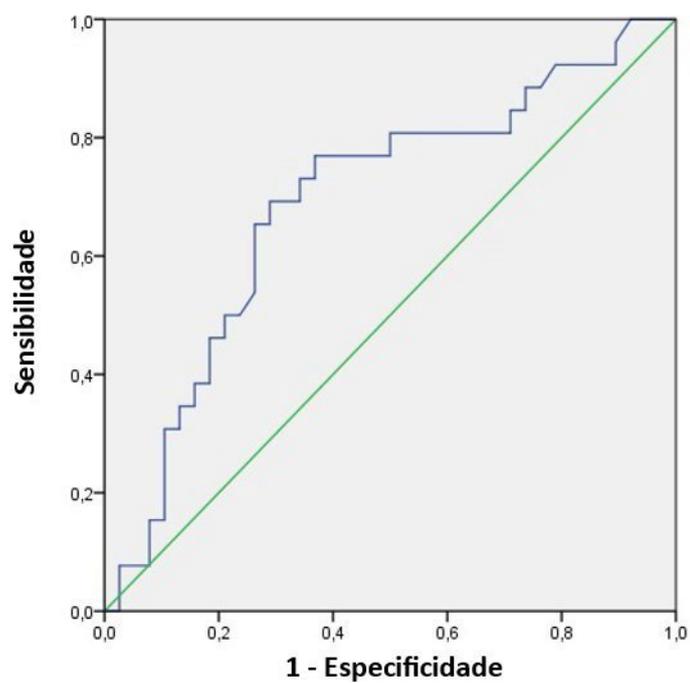
DC: Débito Cardíaco; IC: Índice Cardíaco; E: pico de velocidade precoce diastólica na valva mitral; e': pico precoce de velocidade de movimentação do tecido miocárdico na diástole, na parede lateral, na altura do ânulo da valva mitral; s': pico precoce de velocidade de movimentação do tecido miocárdico na sístole, na parede lateral, na altura do ânulo da valva mitral.



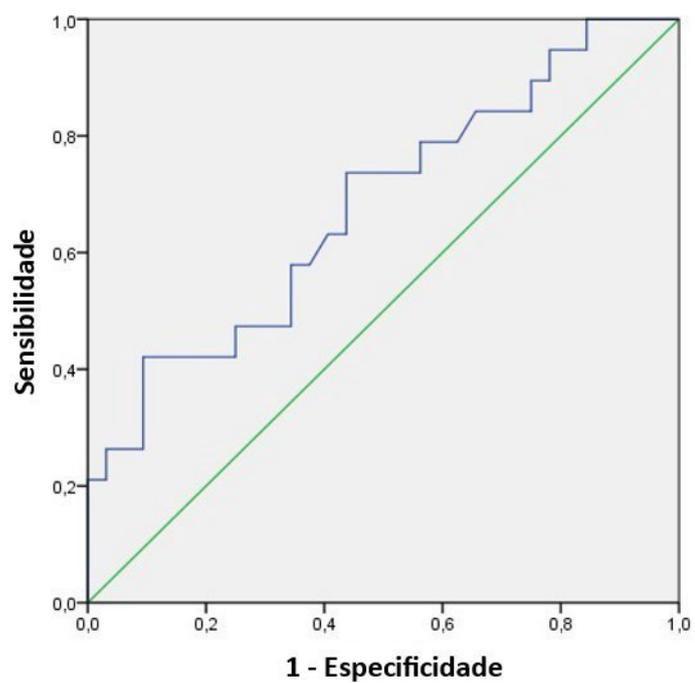
**Figura 5** – Correlação entre os valores de Índice Cardíaco e de onda s' na população estudada ( $r = 0,374$ ,  $p = 0,007$ )



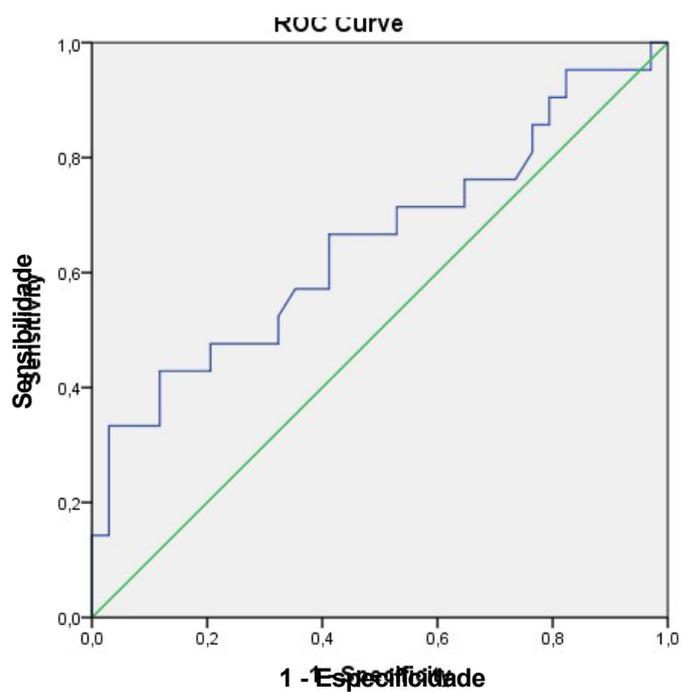
**Figura 6** – Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para a acurácia do Débito Cardíaco em prever evolução para Ventilação Mecânica Prolongada. Valor da área sob a curva (ASC): 0,707 ( $\pm$  0,06,  $p < 0,01$ )



**Figura 7** – Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para a acurácia do Índice Cardíaco em prever evolução para Ventilação Mecânica Prolongada. Valor da área sob a curva (ASC): 0,69 ( $\pm$  0,07,  $p = 0,01$ )



**Figura 8** – Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para a acurácia da onda s' em prever evolução para Ventilação Mecânica Prolongada. Valor da área sob a curva (ASC):  $0,679 (\pm 0,08, p = 0,03)$



**Figura 9** – Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para a acurácia da onda e' em predizer evolução para Ventilação Mecânica Prolongada. Valor da área sob a curva (ASC): 0,651 ( $\pm 0,08$ ,  $p = 0,06$ )

## DISCUSSÃO

A ressuscitação volêmica é um dos pilares do tratamento precoce do choque séptico na Sala de Emergência<sup>77</sup>. Pacientes sépticos geralmente apresentam-se hipovolêmicos na avaliação clínica inicial, devido à lesão endotelial induzida pela resposta inflamatória do organismo à sepse, que leva ao aumento da permeabilidade capilar, com perda de fluido para o espaço extravascular, à vasodilatação venosa, com consequente redução da pré-carga, e à redução de ingesta hídrica esperada em um paciente em queda do estado geral pela instalação de um processo infeccioso<sup>87</sup>.

Esse paciente, avaliado na fase precoce do choque, geralmente encontra-se hipotenso, taquicárdico, taquipneico, com mucosas ressecadas, redução do turgor da pele, extremidades frias, e aumento do tempo de enchimento capilar<sup>88</sup>. Do ponto de vista hemodinâmico, apresenta um perfil de choque hipovolêmico e de circulação hipodinâmica, pois a hipovolemia leva à redução das pressões de enchimento das câmaras cardíacas, com queda do VS final, e assim, redução do DC e do IC<sup>89</sup>.

A quantidade de volume que deve ser ofertada ao paciente séptico sempre foi alvo de muita discussão, mas de acordo com as recomendações da última edição da *Surviving Sepsis Campaign*, deve-se administrar, por via endovenosa e rapidamente, cerca de 30 ml por quilo de peso corporal<sup>12</sup>. Há cada vez mais evidência de se priorizar o uso de soluções cristalóides em detrimento de colóides<sup>90</sup>.

Após a ressuscitação volêmica adequada, o paciente séptico passa a apresentar um novo padrão circulatório, dessa vez compatível com um perfil hiperdinâmico, pois a infusão de volume no espaço intravascular leva ao aumento das pressões de enchimento cardíacas, e assim aumento do VS final, e, conseqüentemente, do DC e do IC. O aumento do DC, ao cursar com elevação da PAM, leva à reversão da vasoconstrição arterial (que era mantida para garantir perfusão orgânica), e assim, redução da RVS (que também se explica pelo aumento dos níveis de óxido nítrico, levando à vasodilatação arterial periférica)<sup>17</sup> e, conseqüentemente, da pós-carga ventricular<sup>91</sup>. Ao exame clínico, o paciente passa a apresentar extremidades mais quentes e perfundidas, e redução do tempo de enchimento capilar.

Cerca de 40 a 60% dos pacientes sépticos, no entanto, apresentam um quadro compatível com disfunção miocárdica, que cursa com redução da FEVE e

aumento do volume diastólico final de VE, e de suas pressões de enchimento<sup>92</sup>. No entanto, como citado anteriormente, após a ressuscitação volêmica, há redução da RVS, e o DC permanece normal ou até aumentado. Há evidências de melhora da sobrevida em pacientes que, transitoriamente, apresentam redução da FEVE, como um mecanismo protetor do miocárdio à injúria provocada pela sepse<sup>93</sup>.

A manutenção de um estado hiperdinâmico após a ressuscitação volêmica inicial, com DC normal ou aumentado, e RVS reduzida, com FC persistentemente elevada, embora seja menos frequente, se associa ao aumento da mortalidade<sup>22</sup>. Em estudo clínico com 42 pacientes em choque séptico, Groeneveld *et al.* propuseram que a RVS persistentemente reduzida é determinante para o prognóstico<sup>24</sup>. Chotalia *et al* observaram que a persistência de uma FEVE acima de 70% está relacionada a maior mortalidade na sepse<sup>25</sup>.

Desse modo, uma avaliação hemodinâmica detalhada pode ser de grande importância para prever o prognóstico do paciente séptico, e auxiliar na tomada de decisões. No entanto, o cálculo do DC e da RVS à beira do leito é complexa. A cateterização da artéria pulmonar com cateter de *Swan-Ganz* foi o primeiro método a ser utilizado<sup>94</sup>. Trata-se, porém, de um dispositivo bastante invasivo, e estudos têm mostrado a falta de impacto do método em levar ao aumento da sobrevida em pacientes com choque séptico<sup>95</sup>.

Por outro, a Ecocardiografia transtorácica à beira do leito vem sendo cada vez mais utilizada para avaliação do paciente grave na UE e UTI<sup>59</sup>. Além de rapidamente permitir estimar a contratilidade miocárdica, a presença de hipovolemia, de derrame pericárdico, e do tamanho de ventrículo direito, é possível também a avaliação quantitativa mais detalhada, o que exige maior treinamento e *expertise*, com a medição de variáveis como DC, IC e FEVE.

A literatura vem demonstrando também que a ecocardiografia tem valor na determinação prognóstica do paciente séptico. Como foi mencionado, a persistência de um estado hiperdinâmico, com elevado DC e IC, além de baixa RVP, associa-se a maior mortalidade no choque séptico. A aferição direta da RVP por metodologia não-invasiva é difícil, mas a onda s', de fácil medida através do TDI, pode estimar esse valioso parâmetro hemodinâmico de maneira indireta<sup>70</sup>. A própria onda s' já demonstrou estar diretamente associada com maior mortalidade no choque séptico<sup>72</sup>.

Por sua vez, a VMP ainda é pouco estudada, embora seja comum no ambiente de UTI, e esteja associada a grande impacto prognóstico, com morbidade e mortalidade significativas no paciente séptico<sup>52</sup>. Desse modo, o presente estudo é o primeiro a avaliar o papel da avaliação ecocardiográfica precoce na determinação da necessidade futura de VMP em pacientes em choque séptico e VMI, recém-admitidos na UTI, e assim, estimar o prognóstico a médio e longo prazo desses pacientes.

Os resultados deste projeto mostram que, na avaliação ecocardiográfica realizada em pacientes em choque séptico, dentro das primeiras 24 horas de internação em UTI, e não mais do que 72 horas em VMI, valores aumentados de DC, IC e da onda s' associaram-se a maiores chances de evolução para VMP.

Esses resultados sugerem que pacientes em choque séptico com persistência de perfil hemodinâmico hipercinético, com valores aumentados de DC, IC e s' (esta última indicando menor RVP), e assim maior gravidade, tendem a evoluir mais frequentemente com dificuldade de desmame ventilatório, e assim maior tempo em VMI, muitas vezes com necessidade de traqueostomia, um evento marcante para a definição do paciente como portador de DCC, condição de importante morbidade e mortalidade em pacientes sépticos<sup>58</sup>.

Ao se analisar os valores de sensibilidade e especificidade para o DC e o IC em relação à predição de VMP, observa-se que o IC é uma medida um pouco mais sensível, o que indica ser interessante a aquisição de medidas de peso e altura, ainda que nem sempre totalmente confiáveis, antes de se efetuar a avaliação ecocardiográfica, de modo a se obter o IC. Por outro lado, o DC é uma medida mais específica, e seu uso irá ajudar a identificar os casos verdadeiro-negativos para evolução com VMP

Uemura *et al.* já haviam estabelecido, em estudo teórico e experimental, que o valor numérico da onda s' é composto fundamentalmente pela força contrátil do VE, e pela pós-carga<sup>71</sup> (que por sua vez, é determinada principalmente pela RVP), e que a onda s' e a pós-carga apresentam relação inversa, de maneira que é possível concluir que maiores valores de onda s' associam-se a menores valores de RVP. No presente estudo, a onda IC apresentou correlação positiva com a onda s', o que também reforça as conclusões de trabalhos prévios, uma vez que, no choque séptico, o IC aumentado acompanha-se de menor RVP.

Embora o DC e o IC tenham apresentado associação positiva com a necessidade de VMP, são medidas de aquisição muitas vezes complexa, principalmente no ambiente de UTI, onde janelas ecocardiográficas de boa qualidade nem sempre são possíveis, devido à limitação para mudanças de decúbito do paciente, à presença de VMI, de edema de parede e subcutâneo, e de FC aumentada. É preciso razoável tempo de treinamento prévio em Ecocardiografia, para aquisição de janelas confiáveis dos eixos paraesternal longo e apical. A medida inacurada do diâmetro da VSVE, por exemplo, pode levar a erro significativo no cálculo da área da secção transversa da VSVE, uma vez o valor do diâmetro da VSVE deve ser elevado ao quadrado, conforme mostra a **Tabela 1**. No caso do IC, a medida deve levar em conta ainda a ASC, que necessita dos valores de altura e peso, muitas vezes difíceis de se estimar com acurácia no paciente crítico em VMI. Nesse sentido, a medida da onda  $s'$  pode ser utilizada como potencial substituta do DC e IC, quando estes se mostrarem de difícil aquisição, e assim, pouco confiáveis, para se prever a necessidade de VMP, uma vez que a onda  $s'$  é medida diretamente através do TDI realizado na parede lateral ou septal do VE, devendo-se efetuar uma média de, ao menos, três medidas, para um valor final com maior acurácia.

Ainda sobre o valor da onda  $s'$  como preditora da evolução do paciente séptico para VMP, é preciso reconhecer sua baixa sensibilidade, o que faz com que o exame deixe de ser útil em boa parcela dos pacientes sépticos em VMI. Por outro lado, é bastante específico, ou seja, valores elevados da onda  $s'$ , acima do ponto de corte encontrado, associam-se com chances muito elevadas de necessidade de VMP, com todas as suas implicações prognósticas já mencionadas.

A correlação positiva entre o IC e a onda  $s'$ , por sua vez, pode corroborar dados já obtidos por Weng *et al.*<sup>72</sup>, de que a onda  $s'$  associa-se positivamente com maior mortalidade no choque séptico, e assim, o presente estudo reforça seu valor como marcador prognóstico, e não apenas da evolução para VMP, como foi encontrado aqui pela primeira vez, mas também como estimativa indireta da RVP.

Numa visão mais ampla, o presente estudo alinha-se a trabalhos anteriores, que valorizam o papel da avaliação ecocardiográfica como uma ferramenta prognóstica, não apenas diagnóstica e terapêutica. Ao se realizar as medidas de DC, IC e da onda  $s'$ , no primeiro dia de internação do paciente na UTI, ou mesmo nas primeiras 72 horas após a IOT, independentemente do local de internação, é

possível obter informações importantes sobre o prognóstico do paciente em choque séptico, em VMI. Valores aumentados das variáveis ecocardiográficas mencionadas podem mostrar aos médicos intensivistas e emergencistas, já no início da internação, quais pacientes têm maiores chances de VMP, e assim, necessidade de traqueostomia, e evolução para DCC, ainda mais levando-se em conta que, no presente estudo, os escores prognósticos (*Charlson Comorbidity score* e *SAPS 3*) não se associaram à VMP. A avaliação ecocardiográfica não pode, obviamente, ser utilizada como parâmetro para se indicar a traqueostomia precoce em pacientes sépticos, levando-se também em conta que a literatura não sustenta a realização de traqueostomia antes de 14 dias em pacientes clínicos<sup>85</sup>, mas pode ser importante para indicar, no momento da admissão em UTI, pacientes com maiores chances de se realizar o procedimento ao longo da internação, o que permite um melhor planejamento, e otimização de recursos materiais.

No entanto, analisando-se os valores da área sob a curva ROC para a capacidade do DC, do IC, e da onda s' em isoladamente prever a necessidade de VMP, nota-se que todos os parâmetros apresentam um desempenho fraco nesse aspecto. Desse modo, o presente estudo não recomenda o uso isolado da avaliação hemodinâmica precoce com Ecocardiografia na predição de VMP ao longo da internação. A realização do exame pode fornecer importantes informações a respeito do prognóstico do paciente, e ser uma ferramenta a mais para corroborar a impressão de que determinado paciente tem maiores chances de, caso sobreviva à fase crítica do choque séptico, necessitar de VMP e evoluir em direção à DCC. Contudo, tal impressão prognóstica deve, necessariamente, levar em conta também outros preditores de VMP, como a presença de comorbidades prévias, idade, fraqueza diafragmática, estado nutricional, entre outros<sup>96</sup>.

Neste estudo, não houve associação entre a função diastólica, representada pela relação E/e', e a necessidade de VMP, conforme **Tabela 6**. Os estudos clínicos que validaram a associação da relação E/e' aumentada com a maior mortalidade na sepse<sup>97-98</sup> se basearam em um número maior de pacientes, em relação ao presente estudo, outro fator que pode explicar o motivo da função diastólica não ter se associado à VMP. Portanto, essa questão se mantém em aberto em nossa amostra, com a perspectiva de que futuros estudos nos auxiliem nesta elucidação.

Observa-se que os pacientes com critério para VMP apresentaram maiores valores da onda e', ou seja, este grupo de pacientes apresentou maiores velocidades de relaxamento ventricular na diástole, o que é condizente com dados da literatura que mostram maiores valores de onda e' em pacientes com maior ativação adrenérgica, como é o caso dos participantes do presente estudo que evoluíram com VMP. Porém, em pacientes sépticos com maior gravidade, há evidências de que a onda e' se reduz<sup>99</sup>.

Com relação aos parâmetros demográficos, observa-se uma média de idade relativamente baixa para uma coorte de pacientes sépticos<sup>100</sup> (**Tabela 2**), o que pode ser justificado pelo perfil específico de pacientes da UTI de Emergências Clínicas do HC-Unicamp, um hospital de nível terciário, que atende um número expressivo de pacientes relativamente jovens, em uso de imunossupressores por doenças autoimunes, ou por serem receptores de órgãos transplantados, em tratamento de neoplasias hematológicas, ou ainda portadores de SIDA. A UTI, de forma geral, apresenta ainda ligeira predominância de pacientes do sexo masculino, provavelmente pela prevalência significativa de pacientes tabagistas e etilistas na população atendida pelo setor de Emergências Clínicas.

Ao se analisar os resultados referentes à PAM, que é dada pela fórmula  $(2 \times \text{PAD} + \text{PAS}) / 3$ , há uma diferença não significativa entre os dois grupos ( $p = 0,062$ ), com uma média no grupo VMP de 101,89 mmHg, contra uma média de 88,68mmHg no grupo não VMP. Embora uma PAM mais baixa no paciente em choque séptico indique um quadro mais severo, sugerindo, pois, que o grupo não VMP fosse composto de pacientes mais graves, um valor de PAM mais alto no grupo VMP poderia traduzir a ativação simpática mais exacerbada, característica do perfil hemodinâmico hipercinético.

Por outro lado, os valores médios de FC foram semelhantes entre os dois grupos (101,24 bpm no grupo VMP, e 105 bpm no grupo não VMP,  $p = 0,607$ ). Caso realmente o grupo VMP apresentasse uma maior ativação adrenérgica na admissão à UER, como ponderado acima, esperar-se-ia também maiores valores médios de FC nesse grupo, o que acabou não acontecendo.

Do mesmo modo, os valores médios de FR foram um pouco menores no grupo VMP (28,17 rpm) em relação ao grupo não VMP (30,24 rpm). Em relação a esse parâmetro, no entanto, é preciso destacar que sua medida é menos confiável no ambiente da UER, pois não é indicado por aferição direta como a FC e a PAM,

mas por avaliação subjetiva do examinador, e não é possível saber por quanto tempo o mesmo observou o paciente para concluir o valor da FR.

A relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  é um parâmetro de gravidade da SDRA, cuja importância no paciente séptico já foi discutida. Seu cálculo é feito mediante a coleta de uma gasometria arterial, que fornece o valor da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $\text{PaO}_2$ ), e a observação da fração inspirada de oxigênio que está sendo ofertada ao paciente, seja em ventilação invasiva ou não-invasiva ( $\text{FiO}_2$ ). Neste estudo, o valor da relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  foi obtido prospectivamente, no momento da avaliação ecocardiográfica. Como resultado, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,014$ ), com uma média de 213,9 no grupo VMP, e de 282,38 no grupo não VMP. Esses valores indicam que o grupo VMP apresentava lesão pulmonar mais grave, pois seus índices de oxigenação eram menores, o que pode ser um dos fatores a justificar o maior tempo de permanência desse grupo em VMI. De fato, ao estudarem a concepção de um escore para predição de VMI em pacientes com sepse e choque séptico, Chang *et al.* observaram valores médios mais baixos da relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  no grupo de pacientes que evoluíram com dependência de VMI, comparados àqueles que não evoluíram (269,46 vs 29,5,  $p = 0,02$ )<sup>52</sup>. Acreditamos que tal achado indica uma via fisiopatológica comum entre o aumento da permeabilidade capilar pulmonar aumentada em pacientes com SDRA, levando a edema pulmonar inflamatório, e o aumento da permeabilidade vascular sistêmica na fase precoce do choque séptico, com perda de fluído para o espaço intersticial. No entanto, estudos prospectivos com maior número de pacientes seriam necessários para corroborar essas conclusões.

Por fim, os valores médios de lactato arterial, coletados no momento de admissão do paciente à UER, foram semelhantes entre os grupos (2,1 mmol/L no grupo VMP, e 2,35 mmol/L no grupo não-VMP,  $p = 0,778$ ), não permitindo traçar conclusões específicas com relação a esse parâmetro de gravidade do choque séptico.

## LIMITAÇÕES

1. O estudo foi realizado com número relativamente pequeno de pacientes, o que limita a generalização e interpretação dos achados descritos. No entanto, número similar de pacientes foi incluído em diversos estudos relevantes abordando a Ecocardiografia em pacientes sépticos<sup>72;101-102</sup>.
2. O autor principal deste estudo realizou todos os exames de Ecocardiografia durante o horário de rotina da UTI, ou seja, entre sete horas da manhã e sete horas da noite, de segunda a sexta-feira, criando, assim, uma amostra de conveniência.
3. Um número considerável de pacientes (23) foi excluído devido janelas ecocardiográficas de difícil aquisição. No entanto, a realização de Ecocardiografia em paciente crítico, em ventilação mecânica, é considerada desafiadora mesmo para especialistas.
4. As medidas de peso de cada paciente não foram calculadas diretamente, devido a falta de leitos dotados de balanças eletrônicas, mas estimadas, de acordo com a altura e características físicas de cada paciente, bem como relato de seus familiares
5. Os pacientes foram excluídos do estudo após 72 horas da admissão em UTI, e não apenas depois de 24 horas, pois no Hospital de Clínicas da Unicamp há dificuldades logísticas para se internar prontamente o paciente em choque séptico, da UER para a UTI, logo após a intubação orotraqueal, por falta de leitos disponíveis, frente à demanda elevada de pacientes críticos. Assim, caso fossem excluídos pacientes após 24 horas da intubação orotraqueal, haveria perda de número considerável de pacientes potenciais para o estudo.
6. Diversos outros fatores clínicos contribuem para a VMP em pacientes sépticos, como ocorrência de insuficiência renal aguda, infecções de repetição, uso de corticóides e bloqueadores neuromusculares, e disfunção diafragmática. No entanto, esses fatores não foram estudados no presente trabalho.

## CONCLUSÃO

A avaliação hemodinâmica com Ecocardiografia, em pacientes em choque séptico ventilados mecanicamente, realizada em até 72 horas após a intubação orotraqueal, pode ajudar a estimar ventilação mecânica prolongada ao longo da internação. Nessa avaliação, o perfil hiperdinâmico persistente, representado pelo aumento do Débito Cardíaco, do Índice Cardíaco e da onda  $s'$ , está associado a maiores chances de ventilação mecânica prolongada, e assim, doença crítica crônica. Portanto, a Ecocardiografia tem valor prognóstico, não apenas diagnóstico e terapêutico na avaliação precoce do choque séptico.

No entanto, o presente estudo não recomenda o uso isolado da avaliação hemodinâmica ecocardiográfica precoce na predição de ventilação mecânica prolongada, devendo estar associada ao estudo de outros preditores já identificados na literatura.

Como futuras perspectivas apontadas por esse estudo, é possível que o uso precoce da avaliação hemodinâmica por Ecocardiografia deva se tornar cada vez mais comum em pacientes em choque séptico, e que essa avaliação venha a fornecer informações relevantes a respeito do prognóstico desses pacientes. Uma vez que a maior mortalidade de pacientes sépticos com disfunção diastólica já foi estabelecida por estudos prévios<sup>67</sup>, o presente trabalho sugere que a avaliação com Ecocardiografia também possa trazer informações quanto à evolução do paciente séptico para ventilação mecânica prolongada e doença crítica crônica, entidades que cada vez mais devem merecer maior atenção no ambiente de UTI.

Novos estudos, preferencialmente multicêntricos, devem ser realizados, para corroborar esses resultados com um número maior de pacientes, buscando uma correlação dos parâmetros hemodinâmicos de Ecocardiografia não apenas com a ventilação mecânica prolongada, mas também com a doença crítica crônica de maneira geral.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, os pacientes que preencheram o critério de VMP e aqueles que não preencheram foram comparados com relação às variáveis categóricas. Para isso foi utilizado o teste do qui-quadrado, ou o teste exato de Fisher.

Já as variáveis quantitativas foram comparadas entre os dois grupos através do teste T independente.

Foi realizada também a correlação linear simples entre as variáveis ecocardiográficas

Por fim, foram elaboradas curvas ROC, de modo a analisar cada uma das variáveis ecocardiográficas com relação à capacidade de prever a evolução do paciente para VMP, calculando-se, para cada variável, a área sob a curva, a sensibilidade, a especificidade, a razão de verossimilhança positiva e a razão de verossimilhança negativa do teste.

Foram considerados estatisticamente significativos valores  $p$  menores do que 0,05.

Para realização da análise estatística foi utilizado o software *SPSS Statistics for Windows*, versão 21.0 (IBM, Co, Armonk, NY, USA).

## REFERÊNCIAS

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395(10219):200-11.
2. Quintano Neira RA, Hamacher S, Japiassú AM. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. *PLoS One*. 2018; 13(4):e0195873.
3. Inada-Kim M, Page B, Maqsood I, Vincent C. Defining and measuring suspicion of sepsis: an analysis of routine data. *BMJ Open*. 2017; 7(6)e014885.
4. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20(6):864-74.
5. Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramírez F, Ramírez J, Vargas A. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med*. 2003; 29(8):1368-71.
6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32(3):858-73.
7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41(2):580-637.
8. Baue AE. Sepsis, multi-organ dysfunction syndrome (MODS) and multiple organ failure (MOF). Prevention is better than treatment. *Minerva Anesthesiol*. 1999; 65(7- 8):477-80.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10.
10. Machado FR, de Assunção MSC, Cavalcanti AB, Japiassú AM, de Azevedo LCP, Oliveira MC. Getting a consensus: advantages and disadvantages of Sepsis-3 in the context of middle-income settings. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016; 28(4): 361-65.

11. Anand V, Zhang Z, Kadri SS, Klompas M, Rhee C. CDC Prevention Epicenters Program Epidemiology of Quick Sequential Organ Failure Assessment criteria in undifferentiated patients and association with suspected infection and sepsis. *Chest*. 2019; 156(2):289-97.
12. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021. 49(11): e1063-e1143.
13. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*. 2006; 48(1):28-54.
14. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2011; 3(88):88ps25.
15. Daulasim A, Vieillard-Baron A, Geri G. Hemodynamic clinical phenotyping in septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2021; 27(3):290-7.
16. Parrillo JE: Septic shock in humans: Recent insights regarding pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. In: Chernow B, Shoemaker WC, editors. *Critical Care: State of the Art*. Fullerton, CA, Society of Critical Care Medicine; 1986.p. 383-435.
17. Greer JR. Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in sepsis. *BJA Education*. 2015; 15(6): 316-21.
18. Hill LK, Sollers JJ III, Thayer JF. Resistance reconstructed: estimation of total peripheral resistance from computationally derived cardiac output. *Bio-med Sci Instrum*. 2013; 49: 216-23.
19. Naderi, N. Hemodynamic study. In: Maleki, M, Alizadehasl A, Haghjoo M, editors. *Practical Cardiology*. Elsevier; 2021. P. 201-16.
20. Kougias P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit*. 2010; 16(1): RA1-RA8.
21. Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2009; 15(5):392-7.
22. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med*. 1987; 15(10):923-9.
23. Baumgartner JD, Varney C, Perret C. An extreme form of the hyperdynamic syndrome in septic shock. *Intensive Care Med*. 1984; 10(5):245-9.

24. Groeneveld ABJ, Nauta JJP, Thijs LG. Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Intensive Care Med.* 1988; 14(2):141-7.
25. Chotalia M, Ali M, Hebballi R, Singh H, Parekh D, Bangash MN. Hyperdynamic left ventricular ejection fraction in ICU patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2022; 50(5): 770-9.
26. Rotheram Jr EB. High output congestive heart failure in septic shock. *Chest.* 1989; 95(6):1367-8.
27. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin.* 2000; 16(2):179-92.
28. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152(6 Pt 1):1818-24.
29. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM.* 2017; 377(6):562-72.
30. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151(2 Pt 1): 293-301.
31. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307(23):2526-33.
32. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012; 38(10):1573-82.
33. Halperin BD, Feeley TW, Mihm FG, Chiles C, Guthaner DF, Blank NE. Evaluation of the portable chest roentgenogram for quantitating extravascular lung water in critically ill adults. *Chest.* 1985; 88(5):649-52.
34. Phillips CR. The Berlin definition: real change or the emperor's new clothes? *Crit Care.* 2013; 17(4):174.
35. Barbas CSV, Ísola AM, Farias AMC, Cavalcanti AB, Gama AMC, Duarte ACM, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation. 2013. Part 1. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014; 26(2):89-121.
36. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end- expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, con-

- trolled trial. *Crit Care Med.* 2006; 34(5):1311-18.
37. Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, Chawla A. Acute respiratory distress syndrome: predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care.* 2016; 31(1):26-30.
  38. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultra-sonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004; 100(1): 9-15.
  39. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler- catheterization study. *Circulation.* 2000; 102(15):1788-94.
  40. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. 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.
  41. Funk GC, Anders S, Breyer MK, Burghuber OC, Edelmann G, Heindl W, et al. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J.* 2010; 35:88-94.
  42. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest.* 2005; 128:3937-54.
  43. Nevins, ML, Epstein, SK. Weaning from prolonged mechanical ventilation. *Clin Chest Med.* 2001; 22(1):13-3.
  44. Lone NI, Walsh TS. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit Care.* 2011; 15(2):R102.
  45. Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL, Roberts BW, Trzeciak S. Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(7):544-53.
  46. Nelson JE, Tandon N, Mercado AF, Camhi SL, Ely EW, Morrison RS. Brain dysfunction: another burden for the chronically critically ill. *Arch Intern Med.* 2006; 166(18):1993-9.

47. Hollander JM, Mechanick JI. Nutrition support and the chronic critical illness syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2006; 21(6): 587-604.
48. Kalb TH, Lorin S. Infection in the chronically critically ill: unique risk profile in a newly defined population. *Crit Care Clin*. 2002; 18(3): 529-552.
49. Scheinhorn DJ, Hassenpflug MS, Votto JJ, Chao DC, Epstein SK, Doig GS, Knight EB, Petrak RA. Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study. *Chest*. 2007; 131(1):85-93.
50. Cox CE, Carson SS. Medical and economic implications of prolonged mechanical ventilation and expedited post-acute care. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 33(4):357-61.
51. Hill AD, Fowler RA, Burns KEA, Rose L, Pinto RL, Scales DC. Long-term outcomes and health care utilization after prolonged mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(3):355–62.
52. Chang YC, Huang KT, Chen YM, Wang CC, Wang YH, Tseng CC, et al. Ventilator dependence risk score for the prediction of prolonged mechanical ventilation in patients who survive sepsis/septic shock with respiratory failure. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 5650.
53. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J*. 2005; 25(6):1025-31.
54. Carson SS. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Resp Care*. 2012; 57(6): 848-58.
55. Kandilov AM, Ingber MJ, Morley M, Coomer N, Dalton K, Gabe B, et al.: Chronically Critically Ill Population Payment Recommendations: Final Report. Baltimore (MD): RTI International; 2014. No.: 0212355.000.010. Contract No.: HHSM-500-2006- 00081.
56. Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit Care Med*. 2015; 43(2):282-7.
57. Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002; 18(3):461-76.
58. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 182(4):446-54.
59. Beaulieu Y. Bedside echocardiography in the assessment of the critically ill.

- Crit Care Med. 2007; 35(5 Suppl):S235-49.
60. Arntfield RT, Millington SJ. Point of care cardiac ultrasound applications in the emergency department and intensive care unit - a review. *Curr Cardiol Rev.* 2012; 8(2):98-108.
61. Casaroto E, Mohovic T, Pinto LM, de Lara TR. Bedside echocardiography in critically ill patients. *Einstein.* 2015; 13(4):644-6.
62. Levitov A, Frankel HL, Blaivas M, Kirkpatrick AW, Su E, Evans D et al. Guidelines for the appropriate use of bedside general and cardiac ultrasonography in the evaluation of critically ill patients - Part II: Cardiac ultrasonography. *Crit Care Med.* 2016; 44(6):1206-27.
63. McLean AS. Echocardiography in shock management. *Crit Care.* 2016; 20:275.
64. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care.* 2015; 19:251.
65. Boyd JH, Sirounis D, Maizel J, Slama M. Echocardiography as a guide for fluid management. *Crit Care.* 2016; 20: 274.
66. Gudmundsson P, Rydberg E, Winter R, Willenheimer R. Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal quantitative methods. *Int J Cardiol.* 2005; 101(2): 209-12.
67. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landsberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41(6):1004-13.
68. Ihlen H, Amlie JP, Dale J, Forfang K, Nitter-Hauge S, Otterstad JE, et al. Determination of cardiac output by Doppler echocardiography. *Br Heart J.* 1984; 51(1):54-60.
69. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40(12):1795-815.
70. Emilsson K, Alam M, Wandt B. The relation between mitral annulus motion and ejection fraction: a nonlinear function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13(10):896- 901.
71. Uemura K, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Peak systolic mitral annulus velocity reflects the status of ventricular-arterial coupling – theoretical and experimental analyses. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24(5): 582-91.
72. Weng L, Liu Yt, Du B, Zhou Jf, Guo Xx, Peng Jm, et al. The prognostic value of

- left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock. *Crit Care*. 2012; 16: R71.
73. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2006; 113(10): e396-398.
74. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(6):1527-33.
75. Sanfilippo F, Di Falco D, Noto A, Santonocito C, Morelli A, Bignami E, et al. Association of weaning failure from mechanical ventilation with transthoracic echocardiography parameters: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2021; 126(1):319-30.
76. World Medical Association [Internet]. Ferney-Voltaire, France; [updated 2018 Jul 18]. WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects; [about 7 screens]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>.
77. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2016; 43(3):304-77.
78. Barbas CSV, Isola AM, Farias AMC, Cavalcanti AB, Gama AMC, Duarte ACM, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation. 2013. Part 2. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26(3):215-39.
79. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(4):388– 416.
80. Shabetai R. Pericardial effusion: haemodynamic spectrum. *Heart*. 2004; 90(3):255- 6.
81. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40(5):373-83.
82. Metnitz PGH, Moreno R, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA. SAPS-3 From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2:

- development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005; 31(10):1336-44.
83. Szabó B, Marosi EK, Vargová K, Nyolczas N. Cardiac Index by Transthoracic Echocardiography (CITE) study. *PLoS One.* 2018; 13: e0207269.
84. Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. *J Clin Anesth.* 1992; 4(1):4-10.
85. Durbin CG. Tracheostomy: why, when and how? *Respir Care.* 2010; 55(8):1056- 68.
86. Rumsey DJ. *Statistics for dummies.* 2nd ed. For dummies; 2016. How to interpret a correlation coefficient  $r$ .
87. Angus DC van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013; 369(9):840-51.
88. Gunnar RM, Loed HS, Winslow EJ, Blain C, Robinson J. Hemodynamic measurements in bacteremia and septic shock in man. *J Infect Dis.* 1973; 128:S295- 8.
89. Weil MH, Nishijima H. Cardiac output in bacterial shock. *Am J Med.* 1978; 64: 920.
90. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 8(8): CD000567.
91. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med.* 2003; 31(3): 946-55.
92. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36(6):1701-6.
93. Kakahana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care.* 2016; 4: 22.
94. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 1970; 283(9):447-51.
95. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA.* 2005; 294(13):1664-70.

96. Seneff MG, Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Draper EA. Predicting the duration of mechanical ventilation. The importance of disease and patient characteristics. *Chest* 1996; 110(2): 469-79.
97. Landsberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012; 33(7):895-903.
98. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, Yuasa T, Gillespie S, Herasevich V, et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(7):620–8.
99. Santos TM, Franci D, Schweller M, Ribeiro DL, Gontijo-Coutinho CM, Matos-Souza JR, et al. Left ventricle tissue Doppler imaging predicts disease severity in septic patients newly admitted in an emergency unit. *J Emerg Med*. 2015; 49(6): 907-15.
100. Rhee C, Travis MJ, Hamad Y, Pande A, Varon J, O' Brien C. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Network Open*. 2019; 2(2): e187571.
101. Clancy DJ, Slama M, Huang S, Scully T, McLean AS, Orde SR. Detecting impaired myocardial relaxation in sepsis with a novel tissue Doppler parameter (septal  $e'/s'$ ). *Crit Care*. 2017; 21:175.
102. Santos TM, Franci D, Gontijo-Coutinho CM, Ozahata TM, Grangeia TAG, Matos-Souza JR, et al. Inflammatory lung edema correlates with echocardiographic estimation of capillary wedge pressure in newly diagnosed septic patients. *J Crit Care*. 2018; 44: 392-97.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP

#### **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

##### **DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** O papel da ultrassonografia *point of care* no manejo do desmame de ventilação mecânica de pacientes sépticos traqueostomizados

**Pesquisador:** TIAGO GIRALDI

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 64678216.6.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### **DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.161.529

##### **Apresentação do Projeto:**

A insuficiência respiratória aguda é uma das principais causas de admissão em Unidades de Terapia Intensiva em todo mundo. Os pacientes que não têm condições de sustentar a ventilação pulmonar espontaneamente, ou que apresentam grave comprometimento da oxigenação dos alvéolos, geralmente são submetidos a intubação orotraqueal e ventilação mecânica até resolução ou melhora da etiologia da insuficiência respiratória. No Brasil, estima-se que mais de 70% dos pacientes submetidos a ventilação mecânica apresenta insuficiência respiratória aguda. Por outro lado, a intubação orotraqueal prolongada pode levar a complicações como pneumonia associada a ventilação mecânica e edema de laringe e da traquéia, trazendo a necessidade de alternativas para manter a ventilação mecânica em pacientes críticos. A traqueostomia é o procedimento que exterioriza a traquéia através da superfície do pescoço, produzindo uma abertura duradoura. Atualmente, o principal motivo para realização de traqueostomia é a necessidade de ventilação mecânica prolongada. Os avanços no cuidado ao paciente crítico têm resultado no

aumento do número de pacientes que permanecem dependentes de ventilação mecânica durante tempo prolongado. A traqueostomia, por sua vez, está associada a maior conforto para o paciente, facilita o cuidado e a higiene da via aérea, e reduz a resistência de vias aéreas e a necessidade de sedação. O desmame de ventilação mecânica de pacientes sépticos traqueostomizados em Unidade de Terapia Intensiva pode ser bastante desafiador. Existem vários índices utilizados para prever o sucesso do desmame, porém sua acurácia ainda gera muitas dúvidas, de modo que é necessário o desenvolvimento de novas técnicas com esse objetivo. O ultrassom pulmonar e a Ecocardiografia vêm sendo utilizados com frequência cada vez maior em Unidade de Terapia Intensiva, de modo a auxiliar o intensivista na tomada de decisões. Porém, existem poucos estudos relacionando a ultrassonografia *point of care* e o desmame de ventilação mecânica. O presente estudo visa avaliar o comportamento do ultrassom pulmonar e da Ecocardiografia no desmame de ventilação mecânica de pacientes sépticos traqueostomizados, e comparar os dados obtidos com os índices tradicionalmente utilizados para prever o sucesso do desmame.

As hipóteses do projeto são: - Os pacientes com perda de parênquima pulmonar aerado quantificada pelo ultrassom possuem maior chance de falência de extubação e desmame ventilatório difícil e ventilação mecânica prolongada após traqueostomia. - Os pacientes com Índice Cardíaco e Débito Cardíaco alterados possuem maior chance de falência de extubação e desmame ventilatório difícil e ventilação mecânica prolongada após traqueostomia. - Os pacientes com elevada pressão capilar pulmonar, estimada pela medida E/e, possuem maior chance de falência de extubação e desmame ventilatório difícil e ventilação mecânica prolongada após traqueostomia. - Os pacientes com baixo índice de distensibilidade da veia cava inferior possuem maior chance de falência de extubação, desmame ventilatório difícil e ventilação mecânica prolongada após traqueostomia. - As variáveis analisadas no estudo em conjunto podem ser utilizadas para prever chance de falência de extubação, desmame ventilatório difícil e evolução para traqueostomia melhor do que os índices atualmente utilizados.

### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar o comportamento do US pulmonar e variáveis do US cardíaco em pacientes durante o desmame ventilatório. Observar se há correlação com taxas de falha de extubação, desmame ventilatório difícil e evolução para traqueostomia. Comparar os

dados obtidos com o US com os índices atualmente utilizados como preditores de falha na extubação. Observar se alterações no US pulmonar são preditoras de falência de extubação, desmame ventilatório difícil ou evolução para traqueostomia. Observar a correlação entre a quantidade de edema pulmonar quantificada pelo score SLESS (Simplified Lung Edema Scoring System) e o tempo necessário para a interrupção da ventilação mecânica.

Objetivo Secundário:

Observar se alterações no Débito Cardíaco e Índice Cardíaco estão associadas a maiores índices de falência de extubação, desmame ventilatório difícil ou evolução para traqueostomia. Observar se alterações no Doppler transtecidual para estimativa da pressão capilar pulmonar estão associadas a maiores taxas de falência de extubação, desmame ventilatório difícil ou evolução para traqueostomia.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo informações do pesquisador:

Riscos:

O exame de ultrassonografia proposto praticamente não causa desconforto ao paciente. É uma modalidade de exame que não emite radiação nem utiliza contrastes, sendo extremamente segura. Tomaremos os cuidados cabíveis para que não haja exposição desnecessária do paciente, e faremos os exames em horários que não conflitem com o horário da visita familiar.

Benefícios:

A princípio, não podemos assegurar benefícios diretos ao paciente, oriundos do exame ultrassonográfico que faremos. Entretanto, é consagrado na literatura o fato de que a ultrassonografia no ambiente da Terapia Intensiva possibilita o diagnóstico de patologias ocultas, como a depressão miocárdica e o derrame pleural.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa de intitulado " O papel da ultrassonografia *“point of care”* no manejo do desmame da ventilação mecânica de pacientes sépticos traqueostomizados." que será desenvolvido pelo pesquisador responsável Tiago Giraldi. A pesquisa foi enquadrada na Área de Ciências da Saúde e embasará a Dissertação de Mestrado do pesquisador. A Instituição Proponente é o Hospital das Clínicas da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a

pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 140,00 (Cento e quarenta reais) e o cronograma apresentado contempla início do estudo para agosto de 2017, com término em agosto de 2018. A amostra do estudo será composta por 100 participantes. Será proposto um estudo prospectivo que será realizado na UTI de Clínica Médica do HC-UNICAMP e Enfermaria de Emergências Clínicas (Retaguarda) Os pacientes candidatos a desmame ventilatório serão avaliados com US pulmonar e Ecocardiografia a beira do leito, no primeiro dia de internação em ventilação mecânica e diariamente durante as tentativas de desmame ventilatório. No caso de falha do desmame e indicação de traqueostomia, a avaliação também será feita antes do procedimento, e após sua reavaliação, diariamente, durante a tentativa de desmame ventilatório. O tamanho da amostra será calculada a partir de estudo piloto com aproximadamente 50 pacientes, e que será submetido a análise estatística para o cálculo de poder das variáveis analisadas. Uma vez realizadas as aferições e feita a coleta de dados, os resultados serão expressos como média  $\pm$  erro padrão da média. Serão incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos, submetidos a ventilação mecânica através de cânula de traqueostomia, e que permaneçam em ventilação mecânica por no mínimo 24h e que sejam internados na UTI de Clínica Médica ou Enfermaria de Emergências Clínicas. Serão excluídos do estudo pacientes menores de 18 anos, que não possuam acompanhantes capazes de assinar o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), e pacientes que os acompanhantes se recusem a assinar o TCLE. Serão excluídos também pacientes que não apresentem janelas ecocardiográficas satisfatórias

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

1. Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "FOLHA\_DE\_ROSTO.pdf" devidamente preenchido, datado e assinado.
2. Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "TIAGO\_GIRALDI.pdf" de 31/05/2017 e "PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_819889.pdf" de 22 / 06 / 2017. Adequado
3. Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informações sobre

- orçamento financeiro incluídas no documento "PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_819889.pdf" de 22/06/2017. Adequado.
4. Cronograma: Informações sobre o cronograma incluídas nos documentos "TIAGO\_GIRALDI.pdf" de 31/05/2017 e "PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_819889.pdf" de 22/06/2017. Adequado.
  5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Foi apresentado o documento "TCLE\_2.pdf". Adequado.
  6. Carta de anuência da instituição onde será realizada a coleta de dados "carta\_de\_anuencia.pdf". Adequada
  7. Carta de resposta às pendências "CARTA\_2.pdf" de 22/06/2017

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências foram respondidas adequadamente.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letras e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_819889.pdf	22/06/2017 09:22:15		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2.pdf	22/06/2017 09:21:31	TIAGO GIRALDI	Aceito
Outros	CARTA_2.pdf	22/06/2017 09:21:03	TIAGO GIRALDI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura In-Vestigador	TIAGO_GIRALDI.pdf	31/05/2017 10:30:11	TIAGO GIRALDI	Aceito
Outros	CARTA.pdf	07/04/2017 21:49:10	TIAGO GIRALDI	Aceito
Outros	carta_de_anuencia.pdf	10/02/2017 10:17:07	TIAGO GIRALDI	Aceito

Outros	ID.pdf	07/02/2017 09:30:53	TIAGO GIRALDI	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	06/02/2017 14:35:03	TIAGO GIRALDI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 07 de julho de 2017

---

**Assinado por:****Renata Maria dos Santos Celeghini (Coordenador)**

## **APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### **O PAPEL DA ULTRASSONOGRAFIA “POINT OF CARE” NO MANEJO DO DESMAME DA VENTILAÇÃO MECÂNICA DE PACIENTES SÉPTICOS**

#### **Informações aos Participantes**

O Sr. (a) \_\_\_\_\_, ou seu representante legal, está sendo convidado (a) a participar do estudo mencionado acima.

A participação nesse estudo é totalmente voluntária. Não existe obrigatoriedade em se fazer parte dele. Caso aceitar participar, o consentimento poderá ser retirado pelo senhor (a) ou pelo (a) paciente, a qualquer momento, por qualquer motivo, sem que esta decisão cause qualquer prejuízo ao tratamento.

#### **Por que este estudo está sendo feito?**

O momento da retirada da ventilação mecânica é bastante delicado na vida do paciente internado, pois o prolongamento deste processo pode ser prejudicial para ele, ao passo que a retirada muito precoce do tubo respiratório pode fazer com que ele ou ela tenha nova falta de ar, inclusive com necessidade de ser novamente intubado. O desenvolvimento de métodos alternativos para a compreensão deste processo pode futuramente ajudar outros pacientes em des- mame ventilatório.

#### **Quais são os procedimentos realizados no estudo?**

A participação do paciente neste estudo será através da realização de exame(s) de ultrassom, no momento da realização do teste de respiração espontânea, no primeiro dia de internação em ventilação mecânica, e diariamente, durante as tentativas de desmame ventilatório. No caso de traqueostomia, a avaliação também será feita antes do procedimento, e após sua realização, diariamente, durante a tentativa de desmame ventilatório. O US será realizado por pesquisadores habilitados.

#### **Quais são os possíveis benefícios do estudo?**

Fui alertado de que, como se trata de uma pesquisa na qual serei apenas observado pelos pesquisadores, não devo esperar nenhum benefício direto da mesma. Entretanto, o conhecimento gerado pela pesquisa pode vir a beneficiar futuros pacientes, acarretando maior chance de sobreviver e menor risco de complicações.

#### **Quais são os possíveis riscos do estudo?**

O exame de ultrassom que será realizado praticamente não causa nenhum tipo de dor. Assim, o risco de qualquer complicação oriunda da pesquisa é muito baixo. Mesmo assim, os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação têm direito à indenização por parte do pesquisador e da instituição envolvida.

**Existe algum custo e reembolso?**

Não. A participação no estudo não envolve nenhum custo para o(a) senhor(a), o(a) paciente ou convênio de saúde. Dessa forma não há reembolso ou qualquer tipo de recompensa financeira.

**E se eu não quiser participar do estudo, há outra opção?**

O (A) senhor (a) pode livremente escolher se consente ou não a participação do (a) paciente no estudo; se não quiser, todos os cuidados na UTI e durante toda a internação serão oferecidos conforme rotina da instituição.

**As minhas informações e os resultados dos meus exames serão confidenciais?**

Os dados médicos e a identificação dos pacientes só serão usados para os propósitos do estudo e serão mantidos em confidencialidade. Os resultados do estudo serão divulgados para fins acadêmicos e científicos, sem a identificação de nenhum paciente participante. Além disso, o exame de ultrassonografia proposto praticamente não causa desconforto ao paciente, exceto exposição do tórax, o que será minimizado através da colocação de lençóis ou biombos, garantindo que o paciente não seja exposto desnecessariamente e sua privacidade seja preservada. Estima-se que os dados de ultrassom possam ser coletados em até trinta minutos.

**Eu posso desistir de participar do estudo?**

Se você decidir pela participação voluntária do (a) paciente no estudo, o senhor (a) poderá retirar o consentimento em qualquer momento. Ressaltamos que todos os cuidados desta instituição continuarão sendo oferecidos. Da mesma maneira, quando o (a) paciente estiver em condições de se comunicar, ele (a) poderá também retirar seu consentimento caso não concorde com sua participação na pesquisa.

**Contato**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP. Se você tiver qualquer dúvida em relação aos direitos dos participantes de pesquisa clínica ou em relação aos aspectos éticos envolvidos, fique à vontade para entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP no telefone (19) 3521-8936 / (19) 35217187, ou por correio eletrônico, [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br). A equipe do estudo está à disposição para prestar quaisquer esclarecimentos antes, durante e após o estudo. O participante de pesquisa receberá uma via deste documento, assinada por ele ou por seu representante legal, e pelo pesquisador, e rubricada em todas as páginas por ambos. Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são os médicos Tiago Giraldi, Marina Melek, Carolina Matida Gontijo e Thiago Martins Santos, médicos da Unidade de Terapia Intensiva de Emergências Clínicas do HC-UNICAMP, e com eles poderei manter contato pelos telefones: (19) 35217197 / (19) 35218780.

**Li e compreendi os objetivos do estudo e todos os procedimentos que serão realizados. Estou ciente dos possíveis riscos e benefícios e, em caso de qualquer dúvida, poderei entrar em contato com a equipe do estudo. Declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:**

**Nome do participante**

**Contato telefônico**

**Rubrica do pesquisador**

**Rubrica do participante**

**Data**

**Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu responsável legal**

---

**Responsabilidade do Pesquisador:** Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_ Data: /\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

(Pesquisador)

### APÊNDICE 3 – FICHA DE COLETA DE DADOS

<b>Paciente nº</b>	<b>PROJETO POCUS NO DESMAME VENTILATÓRIO</b>	
HC	Nome:	
PM	Idade:	Sexo:
Endereço:		
Tel.	e-mail:	

<b>DADOS DO PACIENTE</b>	<b>PESO / IMC</b>	<b>ALTURA</b>	
<b>CHARLSON SCORE</b>			
Age	Congestive Heart Failure	Hemiplegia	
Diabetes Mellitus	Myocardial infarction	Connective tissue disease	
Liver disease	COPD	Leukemia	
Solid tumor	Peripheral vascular disease	Malignant lymphoma	
AIDS	CVA or TIA	Peptic ulcer disease	
Moderate to severe CKD	Dementia	<b>TOTAL</b>	
<b>DADOS – ADMISSÃO UER</b>	<b>DATA</b>	<b>HORA</b>	
<b>PAS/PAD/PAM</b>	<b>SOFA (UER)</b>	<b>Ph</b>	<b>Na</b>
<b>FC</b>	RESPIRATION	<b>PO2</b>	<b>K</b>
<b>FR</b>	COAGULATION	<b>PCO2</b>	<b>Cai</b>
<b>S02</b>	LIVER	<b>HC03</b>	<b>CI</b>
<b>TEMP</b>	NEUROLOGICAL	<b>BE</b>	<b>U</b>
<b>GLICEMIA CAPILAR</b>	CARDIOVASCULAR	<b>/Cr</b>	
<b>GLASGOW</b>	RENAL	<b>Hb/Ht</b>	
<b>DELIRIUM</b>	<b>TOTAL</b>	<b>LACTATO INICIAL</b>	
<b>FOCO PRESUMIDO</b>	<b>Qsofa</b>	<b>LACTATO 24h</b>	
<b>FOCO CONFIRMADO</b>	<b>CRITÉRIOS SIRS</b>	<b>PVC INICIAL</b>	
<b>ATB</b>	TEMP:	<b>PVC 24h</b>	
<b>TEMPO CHEGADA-ATB</b>	FR ou pC02	<b>Reposição 6h</b>	
<b>DATA/HORA IOT</b>	FC	<b>Reposição 24h</b>	
<b>DVA</b>	Leucograma	<b>Diurese 6h</b>	
<b>DISFUNÇÕES (UER)</b>	<b>TOTAL</b>		

<b>DADOS – ADMISSÃO UTI</b>	<b>DATA</b>	<b>HORA</b>	
PAS/PAD/PAM	SOFA (UTI)	Ph	Na
FC	RESPIRATION	PO2	K

<b>DADOS – EVOLUÇÃO UTI</b>	<b>SOFA (UTI-24h)</b>	<b>NEUROLOGICAL</b>	
Reposição 6h	RESPIRATION	CARDIOVASCULAR	
Reposição 24h FR	COAGULATION	RENAL	
S02	COAGULATION	PCO2	Cai
TEMP	LIVER	HC03	Cl
GLICEMIA CAPILAR	NEUROLOGICAL	BE	
GLASGOW	CARDIOVASCULAR	Hb/Ht	
RASS	RENAL	LACTATO INICIAL	
DELIRIUM	TOTAL	U/Cr	
VNI	VENTILADOR	Mg/Pi	
SARA (GRAU)	MODO VENTILATORIO	Leucograma	
DATA/HORA IOT	FI02 / PEEP	Plaquetas	
DVA	PC / VC	RNI	
APACHE II	P02 / Fi 02	PVC	
	SAPS 3		
DISFUNÇÕES (UTI)		TOTAL	

<b>DADOS – US INICIAL</b>	<b>DATA</b>	<b>HORA</b>	
SEDAÇÃO	MODO VENTILATORIO	VENTILADOR	
Fi 02 / PEEP	p02/fi 02	TI / IE	
PRESSÃO PICO	PRESSÃO PLATÔ	PRESSÃO SUPORTE	
VC	RESIST	COMPL	
PAS/PAD/PAM	FR	Ph	Na
FC TEMP	S02 RASS	PO2 PCO2	K
DVA /DOSE	BNM		Cai
		HC03	Cl
<b>SLESS:</b>	Ponto 1 Ponto 2	BE	Hb/Ht
Ponto 3 Ponto 4	Ponto 5 Ponto 6	LACTATO	
<b>CONSOLIDAÇÃO</b>	<b>DERRAME PLEURAL</b>	<b>PNEUMOTÓRAX</b>	
<b>VEIA CAVA (DI)</b>	<b>VEIA CAVA (DE)</b>	<b>COLAPSIDADE</b>	
<b>E</b>	<b>E´</b>	<b>E/E´</b>	
<b>VTI MÁX</b>	<b>VTI MÉDIA</b>	<b>VTI MÍN</b>	
<b>DIAM. VSVE</b>	<b>DC</b>	<b>IC</b>	

Diurese 6h	LIVER	TOTAL
Diurese 24h	IRA	DIÁLISE (CONVENCIONAL)
LACTATO 24h	DIÁLISE (CONTÍNUA)	TEMPO (ADMISSÃO-DIÁLISE)
PVC 24h	SEDAÇÃO CORTICÓIDE	
AUMENTO NORA 24h		
ADRENALINA	ATB	
VASOPRESSINA	CULTURAS	
APACHE II (24h)	SARA (GRAU)	RECRUTAMENTO/PRONA
DISFUNÇÕES (UTI-EVOLUÇÃO)	TOTAL	

<b>EVOLUÇÃO (TOT)</b>	EXTUBAÇÃO ACIDENTAL	DATA DECISÃO TQT
NÚMERO TRE	TROCA TOT	DATA TQT
DIAS VM EM TOT ATÉ EXTUB	<b>FALHA DE EXTUBAÇÃO?</b>	DIAS DE VM ATÉ TQT
TEMPO DE VNI PÓS EXTUB	MOTIVO:	EXTUB PALIATIVA
DATA DE ALTA DA UTI	DATA / HORA RE-TOT	ÓBITO?

<b>EVOLUÇÃO FINAL</b>	RE-TOT NA ENF?	3 MESES APÓS ALTA
TEMPO TOTAL TOT	DATA	
TEMPO TOTAL TQT	RETORNO À VM NA ENF? (TQT)	6 MESES APÓS ALTA
TEMPO TOTAL VM	DATA	
TEMPO SEDAÇÃO	DATA ALTA HOSP	1 ANO APÓS ALTA
TEMPO UTI	ÓBITO ENFERMARIA?	
TEMPO ENFERMARIA	DATA ÓBITO ENF	
TEMPO HOSPITAL	ISOLAMENTO MULTI-R?	

## ANEXOS

## ANEXO 1 – Charlson Comorbidity Index

### Charlson Comorbidity Index Scoring

Condition	Variable name	Points	Notes
Myocardial infarction	MI	1	
Congestive heart failure	CHF	1	
Peripheral vascular disease or bypass	PVD	1	
Cerebrovascular disease or transient ischemic disease	CVA	1	CVA only
Hemiplegia	PLEGIA	2	If hemiplegia, do not count CVA separately
Pulmonary disease/ asthma	COPD	1	
Diabetes	DM	1	DM only
Diabetes with end organ damage	DMENDORGAN	2	If end organ damage, do not count DM separately
Renal disease	RENAL	2	
Mild liver disease	MILDLIVER	2	
Severe liver disease	SEVERELIVER	3	
Gastric or peptic ulcer	ULCER	1	
Cancer (lymphoma, leukemia, solid tumor)	CANCER	2	Nonmetastatic cancer only
Metastatic solid tumor	METASTASES	6	If Metastatic, do not count cancer separately
Dementia or Alzheimer's	DEMENTIA	1	
Rheumatic or connective tissue disease	RHEUMATIC	1	
HIV or AIDS	HIV	6	
Hypertension	HBP	1	
Skin ulcers/ cellulitis	SKIN ULCER	2	
Depression	DEPRESSION	1	
Warfarin	WARFARIN	1	

Retirado de: Charlson ME, Ales KA, Pompei P, MacKenzie CR. A new method of classification of prognostic comorbidity for longitudinal studies: development and validation. J Chron Disease. 1987; 40(5): 373-83.

## ANEXO 2 – SAPS 3

Demográfico / estado prévio de saúde		Categoria diagnóstica		Variáveis fisiológicas na admissão	
Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Idade		Admissão programada	0	Glasgow	
< 40	0	Admissão não programada	3	3-4	15
≥ 40-<60	5	Urgência		5	10
≥ 60-< 70	9	Não cirúrgico	5	6	7
≥ 70-< 75	13	Eletiva	0	7-12	2
≥ 75-<80	15	Emergência	6	≥ 13	0
≥ 80	18	Tipo de operação		Frequência cardíaca	
Comorbidades		Transplantes	-11	< 120	0
Outras	0	Trauma	-8	≥ 120-< 160	5
Quimioterapia	3	RM sem valva	-6	≥ 160	7
ICC NYHA IV	6	Cirurgia no AVC	5	Pressão arterial sistólica	
Neoplasia hematológica	6	Outras	0	< 40	11
Cirrose	8	Admissão na UTI acrescentar 16 pontos	16	≥ 40-< 70	8
Aids	8	Motivo de internação		≥ 70-< 120	3
Metástase	11	Neurológicas		≥ 120	0
Dias de internação prévios		Convulsões	-4	Oxigenação	
< 14	0	Coma, confusão, agitação	4	VM relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100	11
≥ 14-28	6	Déficit Focal	7	VM relação ≥ 100	7
≥ 28	7	Efeito de massa intracraniana	11	Sem VM PaO <sub>2</sub> < 60	5
Procedência		Cardiológicas		Sem VM PaO <sub>2</sub> ≥ 60	0
Centro cirúrgico	0	Arritmia	-5	Temperatura	
PS	5	Choque hemorrágico	3	< 34,5	7
Outra UTI	7	Choque hipovolêmico não hemorrágico	3	≥ 34,5	0
Outros	8	Choque distributivo	5	Leucócitos	
Fármacos vasoativos		Abdômen		< 15.000	0
Sim	0	Abdômen agudo	3	≥ 15.000	2
Não	3	Pancreatite grave	9	Plaquetas	
		Falência hepática	6	< 20.000	13
		Outras	0	≥ 20.000-< 50.000	8
		Infecção		≥ 50.000-< 100.000	5
		Nosocomial	4	≥ 100.000	0
		Respiratória	5	pH	
		Outras	0	≤ 7,25	3
				> 7,25	0
				Creatinina	
				< 1,2	0
				≥ 1,2-< 2,0	2
				≥ 2,0-< 3,5	7
				≥ 3,5	8
				Bilirrubina	
				< 2	0
				≥ 2-< 6	4
				≥ 6	5
Total					

Adaptado de Moreno RP. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1345-55.

Retirado de: SILVA JUNIOR, João Manoel et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros. *Rev. Bras. Anesthesiol., Campinas*, v. 60, n. 1, p. 20-31, Feb. 2010.

**ANEXO 3 – ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO PELO PERIÓDICO  
ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY em 03/11/22**

**Ultrasound in Medicine & Biology**  
**A HEMODYNAMIC ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION PREDICTS  
PROLONGED MECHANICAL VENTILATION IN SEPTIC PATIENTS – A  
PILOT STUDY**

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	UMB-D-22-00369R2
Article Type:	Original Contribution
	Sepsis; Artificial Respiration; echocardiography; Hemodynamics; Intensive Care Units; Critical illness
Corresponding Author:	TIAGO GIRALDI, M.D. UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas Campi- nas, SP BRAZIL
First Author:	Tiago GiralDI, M.D.
Order of Authors:	Tiago GiralDI, M.D. Dario Cecilio Fernandes, PhD José Roberto Matos-Souza, M.D.,PhD Thiago Martins Santos, M.D.,PhD
Abstract:	Prolonged mechanical ventilation (PMV) is common among critically ill septic patients and leads to serious adverse effects. Transthoracic echocardiography (TTE) is an efficient tool for the assessment of septic shock. Our study investigated the relationship between TTE parameters and PMV in mechanically ventilated septic shock patients. TTE was performed in the first 24 hours of Intensive Care Unit admission, acquiring data on cardiac output (CO), cardiac index (CI), s' wave (s'), E wave (E), e' wave (e') and E/e' ratio. We compared data between patients who met the criteria for PMV and those who did not. Sixty-four patients were included and, from those, twenty-six met the criteria for PMV. CO, CI, and s' were higher in patients who needed PMV (5.49 vs. 4.20, p = 0.02; 2.95 vs. 2.34, p = 0.04; and 12.56 vs 9.81, p = 0.01, respectively). CI correlated with s' (r= 0.37, p < 0.01). The areas under the ROC curve for CO, CI, and s' in assessing the need for PMV were, respectively, 0.7 (fair result), 0.69, and 0.68 (poor results). Despite a lack of a prognostic model, the observed differences suggest that hemodynamic TTE could provide information about the risk of PMV in septic shock

**A HEMODYNAMIC ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION PREDICTS PROLONGED  
MECHANICAL VENTILATION IN SEPTIC PATIENTS – A PILOT STUDY**

**Tiago Girdi, MD<sup>1</sup>; Dario Cecilio-Fernandes, PhD<sup>1</sup>; Jose Roberto Matos-Souza, MD<sup>1</sup>,  
PhD; Thiago Martins Santos, MD, PhD<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>School of Medical Sciences, University of Campinas, 126 Tessália Vieira de Camargo St.,  
Cidade Universitária “Zeferino Vaz”, Postal Code 13083-887 Campinas, SP, Brazil

**Corresponding author: Tiago Girdi**

University of Campinas, discipline of Emergency Medicine, Department of Internal Medicine,  
126 Tessália Vieira de Camargo St., Cidade Universitária “Zeferino Vaz”. Postal Code  
13083-887 Campinas, SP, Brazil.

ORCID: 0000-0003-3252-7256

E-mail address: **[girdi@unicamp.br](mailto:girdi@unicamp.br) / Phone: **+55 19 32560353****

## ABSTRACT

Prolonged mechanical ventilation (PMV) is common among critically ill septic patients and leads to serious adverse effects. Transthoracic echocardiography (TTE) is an efficient tool for the assessment of septic shock. Our study investigated the relationship between TTE parameters and PMV in mechanically ventilated septic shock patients. TTE was performed in the first 24 hours of Intensive Care Unit admission, acquiring data on cardiac output (CO), cardiac index (CI), s' wave (s'), E wave (E), e' wave (e') and E/e' ratio. We compared data between patients who met the criteria for PMV and those who did not. Sixty-four patients were included and, from those, twenty-six met the criteria for PMV. CO, CI, and s' were higher in patients who needed PMV (5.49 vs. 4.20,  $p = 0.02$ ; 2.95 vs. 2.34,  $p = 0.04$ ; and 12.56 vs 9.81,  $p = 0.01$ , respectively). CI correlated with s' ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.01$ ). The areas under the ROC curve for CO, CI, and s' in assessing the need for PMV were, respectively, 0.7 (fair result), 0.69, and 0.68 (poor results). Despite a lack of a prognostic model, the observed differences suggest that hemodynamic TTE could provide information about the risk of PMV in septic shock.

## Keywords

Sepsis; Artificial Respiration; Echocardiography; Hemodynamics; Intensive Care Unit; Critical illness

**LIST OF ABBREVIATIONS**

**ICU:** Intensive Care Unit

**OI:** Orotracheal Intubation

**MV:** Mechanical Ventilation

**ARDS:** Acute Respiratory Distress Syndrome

**CO:** Cardiac Output

**SVR:** Systemic Vascular Resistance

**LV:** Left Ventricle

**TTE:** Transthoracic Echocardiography

**CI:** Cardiac Index

**TDI:** Tissue Doppler Imaging

**s':** s' wave

**E:** E wave

**e':** e' wave

**PMV:** Prolonged Mechanical Ventilation

**CCI:** Chronic Critical Illness

**ER:** Emergency Room

**NYHA:** New York Heart Association

**PaO<sub>2</sub>:** Partial pressure of oxygen

**FiO<sub>2</sub>:** Fraction of inspired oxygen

**PEEP:** Positive End-Expiratory Pressure

**SBT:** Spontaneous Breathing Trial

**SV:** Stroke Volume

**HR:** Heart Rate

**LVOT CSA:** Left Ventricular Outflow Tract Cross-Sectional Area

**LVOT VTI:** Left Ventricular Outflow Tract Velocity-Time Integral

**RR:** Respiratory Rate

**BSA:** Body Surface Area

**MLE:** Maximum likelihood estimation

**ROC:** Receiver Operating Characteristic

**LVEF:** Left Ventricular Ejection Fraction

## INTRODUCTION

Septic shock affects approximately 10% of Intensive Care Unit (ICU) patients (Vincent et al. 2019), and early effective volume resuscitation is crucial for hemodynamic stabilization (Rhodes et al. 2016). Sepsis and septic shock are commonly accompanied by acute respiratory failure and the need for orotracheal intubation (OI), followed by mechanical ventilation (MV) initiation (Moore et al. 2018). For example, a retrospective cohort study demonstrated that sepsis was present in 46.8% of patients affected by Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (Eworuke et al. 2018).

In septic shock, an early and effective fluid resuscitation leads to a hyperdynamic circulatory state with supranormal cardiac output (CO) and low systemic vascular resistance (SVR) (Ehrman et al. 2018). However, a persistent hyperkinetic state with high CO, tachycardia, and reduced SVR, is associated with poor outcomes (Parker et al. 1987). It may also cause elevated left ventricle (LV) filling pressures, leading to increased pulmonary capillary wedge pressure, lung edema, and increased respiratory workload (Nagueh et al. 1997).

Transthoracic echocardiography (TTE) has been increasingly used as a hemodynamic tool in the evaluation of septic shock, allowing the assessment of CO and cardiac index (CI) for diagnostic and therapeutic purposes (Afandy et al. 2020). For example, a CO increase greater than 8-12% induced by the passive leg raising maneuver is a good marker of fluid responsiveness (Monnet et al. 2016). Gaubert *et al.* demonstrated that Doppler echocardiography provides a noninvasive SVR estimation in patients with cardiogenic shock, using mean arterial pressure, right arterial pressure, and CI (Gaubert et al. 2020). Tissue Doppler imaging (TDI) estimates LV systolic function by the measurement of the peak systolic velocity (s' wave) (Emilsson et al. 2000). In an experimental study using a theoretical model, Uemura *et al.* observed that both LV contractility and afterload independently determine s' wave, which is inversely related with afterload, suggesting that its measurement has a negative correlation with SVR (Uemura et al. 2011).

TTE also assesses diastolic dysfunction by the ratio between pulsed Doppler of the mi-

tral inflow early diastolic velocity (E wave) and TDI of the early diastolic mitral annular velocity (e' wave). The E/e' ratio is a non-invasive method to estimate LV filling pressures (Ommen et al. 2000), and a high E/e' value is associated with weaning failure from MV (Moschietto et al. 2012) and increased mortality in septic patients (Sanfilippo et al. 2015). Thus, TTE is useful not just for diagnosis and treatment, but also as a prognostic tool in septic shock.

Even after an improvement in their initial presentation at the ICU, septic patients may need prolonged mechanical ventilation (PMV) due to several factors (Ambrosino et al. 2018). PMV has been defined as a period between 14 to 20 days from OI, or the need for tracheostomy (Damuth et al. 2015) and may lead to complications such as MV-associated pneumonia, edema, necrosis of the larynx and trachea, diaphragmatic weakness, *delirium*, and pressure ulcers (Cheung et al. 2014; Ambrosino et al. 2018). In a prospective cohort study, PMV was identified in 68% of mechanically ventilated patients admitted to a Medical ICU (Funk et al. 2010). However, little is known about the actual proportion of PMV in sepsis and septic shock survivors (Chang et al. 2018).

Although tracheostomy may reduce MV duration and is associated with patient comfort (Dhand et al. 2006), it is also a hallmark of chronic critical illness (CCI), a condition that affects from 5 to 10% of patients undergoing OI for acute conditions. CCI is fundamentally characterized by PMV, requires a long stay in ICU, determined by eight or more ICU days, and comprises additional features, like profound weakness attributed to myopathy, neuropathy, loss of lean body mass, anasarca, and increased vulnerability to infection, neuroendocrine changes, *delirium*, nutritional deficiencies, edema, and prolonged immobility (Nelson et al. 2010). Kahn et al. estimated the prevalence of these criteria at 7.6% in ICU patients (Kahn et al. 2015).

Therefore, early identification of septic shock patients at risk for PMV might have advantages, such as facilitating the decision and scheduling of tracheostomies. This study aimed to assess whether an initial hemodynamic TTE examination is useful to predict the need for PMV in mechanically ventilated septic patients. We hypothesized that at the initial presentation in the ICU, patients who met the criteria for PMV might have a hemodynamic

status compatible with a hyperdynamic profile, set by a high CO and CI, and an impaired SVR, which is also expressed by an increased  $s'$  wave.

## **MATERIALS AND METHODS**

### *Study design and settings*

This prospective convenience sample study of adult septic shock patients under MV was performed at the Medical ICU of a public urban academic tertiary general hospital. The ICU is a primary teaching site for residency programs and undergraduate medical training.

The institutional Research Ethics Committee of the attending hospital has approved the study (CAAE - 64678216.6.0000.5404). Written informed consent was given by the patients and/or to their families.

### *Study population*

We recruited study subjects during working hours from Monday to Friday, and from July 2018 to June 2019. Patients were first admitted to the Emergency Room (ER), where they all were submitted to OI, transferred to the ICU after stabilization, and included in the first 24 hours after the ICU admission, if they were at least 18 years of age or older, under MV for at least 24 hours, and if they met the 2016 Surviving Sepsis Campaign criteria for sepsis (Rhodes et al. 2016).

The exclusion criteria were as follows: patients mechanically ventilated for more than 72 hours at the moment of echocardiographic examination, chronically tracheostomized patients, pregnant women, patients with poor echocardiographic windows, pericardial tamponade, acute ischemic coronary disease, and advanced diseases that might limit life expectancy. We also excluded patients with severe heart failure (defined as stages III and IV of the NYHA Classification, or if patients had a Left Ventricular Ejection Fraction below 50% in an echocardiogram performed in the last 12 months), significant dysrhythmias such as atrial fibrillation, severe mitral regurgitation, mitral stenosis, and prosthetic mitral valve.

We collected demographic data, vital signs, and laboratory parameters at the ER admission and the echocardiographic evaluation. The lactate was measured as soon as the patient was admitted to the ER, during the first hour in the hospital, as per the institution's

protocol for Sepsis.

As vasoactive medications alter both CO and SVR, we reported the use of vasoactive drugs at the time of the enrollment and the echocardiographic examination. In addition, we also reported the total amount of fluid resuscitation given at the time of the exam.

PMV was considered when the patient was under MV for more than 14 consecutive days from the OI. Extubation criteria were determined by the clinical care team, who was blinded to the echocardiographic findings. Furthermore, there is a weaning protocol in the ICU, for reducing the duration of MV. Criteria required for weaning start follow: resolution or control of the cause of respiratory failure; reduced ventilator parameters ( $\text{PaO}_2 \geq 60\text{mmHg}$  on  $\text{FiO}_2 \leq 0.4$  and  $\text{PEEP} \leq 5$  to  $8 \text{ cmH}_2\text{O}$ ); capability to initiate an inspiratory effort; and hemodynamic stability. Transition to the spontaneous mode in MV is performed as soon as the patient becomes able to perform at least 10 respiratory incursions per minute. The Spontaneous Breathing Test (SBT) is performed for an hour when pressure support reaches a minimum value of  $8 \text{ cmH}_2\text{O}$ , and the patient is extubated when tolerating the test and following the Assistant Medical team.

### *Measurements*

We used portable ultrasound equipment (General Electric Vivid e and General Electric Logiq e, both with a 1.7–4.0 MHz phased array; GE Healthcare, Kings Park, NY, USA) to perform TTE. The main author received training on Echocardiography for two months, during his Medical Residency programs in Internal Medicine and Intensive Care Medicine and performed all the examinations during the first 24 hours after the ICU admission. The exams were reviewed by an expert, who is a specialist by the Brazilian Society of Cardiology and was blinded to clinical information about the patient.

We first attempted the exams in the supine or semi-recumbent decubitus. The left lateral decubitus was attempted in case of technical difficulty.

Cardiac output was obtained using the Doppler method and calculated from stroke volume (SV)  $\times$  heart rate (HR), where SV was the product of the left ventricular outflow tract

cross-sectional area (LVOT CSA) and the left ventricular outflow tract velocity-time integral (LVOT VTI). LVOT CSA was measured using the formula  $\pi(D/2)^2$ , where D was the LVOT diameter in the parasternal long-axis view. LVOT VTI was obtained in the apical five-chamber view, tracing the pulsed-wave Doppler spectral display of the LVOT (Mercado et al. 2017). The mean of four to seven consecutive measures was used for the calculation of the LVOT VTI, according to the HR/RR ratio, where RR was the respiratory rate.

Cardiac index was the product of CO by body surface area (BSA), calculated by the formula:  $BSA = (\text{height [cm]})^{0.725} \times (\text{weight [kg]})^{0.427} \times 0.007184$  (Wang et. al 1992; Szabó et. al. 2018) (Fig 1).

We measured the E wave with pulsed-wave Doppler, placing the sample volume at the apical four-chamber view's mitral valve tips. Then, we performed pulsed-wave TDI by activating the TDI function in the same echocardiographic system. A Doppler velocity range of -20 cm/s to 20 cm/s was selected for this study. Sample volume was placed at the left ventricular wall's junction with the mitral annulus of the lateral myocardial segments from apical four-chamber view. The e' was measured, and E/e' was then calculated. At the same view, s' wave measures were obtained (Fig 1). The mean of three measurements was used to calculate E, e', and s' waves.

Because US machine provides image post-processing, we saved loops and pictures in DICOM format, and the measurements were performed offline afterward.

### *Statistical Analysis*

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0 (IBM, Co, Armonk, NY, USA). Categorical variables were analyzed with a Chi-square test or Fisher's exact test. We conducted an independent t-test to compare patients who developed PMV and those who did not. We have calculated the point estimate for the number of patients who needed PMV, by the Maximum Likelihood Estimation (MLE).

Two-tailed *p*-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Finally, receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was performed to as-

sess the ability of CO, Cl, and s' to predict PMV.

## RESULTS

We initially assessed 162 septic shock patients who were admitted to the ICU, for eligibility. Ninety-eight patients were not included, due to: convenience sample design (37), exclusion criteria (43), and failure to enroll an otherwise eligible patient (18) (Fig 2). At the end of the recruiting period, 64 patients were included, and from those, 26 met the criteria PMV.

Most of the patients had sepsis of pulmonary origin, as shown in Table 1. On average, patients stayed at the ER, from admission at the hospital to the transfer to the ICU, for 34,5 hours, and, at admission to the ICU, patients were mechanically ventilated for 19,4 hours. Patients who did develop PMV needed MV 25.42 days on average, against 6.52 days by those who did not develop PMV ( $p < 0.001$ ) (Table 1).

Patients who developed PMV had greater mean values of CO, CI, and s' (Table 2). The area under the ROC curve for CO in predicting PMV was 0.707 ( $\pm 0.06$ ,  $p < 0.01$ ) (Fig. 3). A cut-off value more or equal to 4.82 L/min was associated with the highest diagnostic accuracy and predicted PMV with a sensitivity of 61.5% and a specificity of 78.9%; it provided a positive likelihood ratio value of 2.91 and a negative likelihood ratio of 0.49. CI had an area under the ROC curve of 0.69 ( $\pm 0.07$ ,  $p = 0.01$ ) (Fig. 3). A cut-off value more or equal to 2.54 L/min/m<sup>2</sup> was associated with the highest diagnostic accuracy and predicted PMV with a sensitivity of 69.2% and a specificity of 71.1%; it provided a positive likelihood ratio value of 2.39 and a negative likelihood ratio of 0.43.

The s' wave had an area under the ROC curve of 0.679 ( $\pm 0.08$ ,  $p = 0.03$ ) (Fig.3). A cut-off value more or equal to 13.85 cm/s was associated with the highest diagnostic accuracy and predicted PMV with a sensitivity of 42.1% and a specificity of 90.6%; it provided a positive likelihood ratio value of 4.48 and a negative likelihood ratio of 0.36.

We found a significant moderate and positive correlation between CI and s' wave (please see Fig. 4).

The result of point estimator for PMV was: MLE = 0.4063, because point estimator value is below 0.5, indicating 40.63% of patients in PMV.

The e' wave correlated positively with PMV, but evaluation of diastolic dysfunction by E/e' did not have statistical differences when comparing patients who met the criteria for PMV and those who did not. (Table 2).

Among the patients who required PMV, 53.8% were in use of noradrenaline at the time of enrollment, and 61.5% at the echocardiographic examination, against, respectively, 61.1% and 37.8% among the patients who did not need PMV ( $p= 0.418$  and  $0.078$ , respectively). There was no difference concerning the amount of fluid given at the time of the TTE between the two groups ( $p= 0.894$ ). We also reported these data in Table 1.

During the hospital stay, 19 patients died (12 in the PMV group, and seven in the non-PMV group,  $p= 0.026$ ) (Table 1). In the PMV group, all the patients have died after 14 days from the OI and have survived on MV for 37,9 days on average. In the non-PMV group, patients have survived 23,8 days on average after OI; three patients have died before 14 days, and four after 14 days. However, there was no statistically significant association between the echocardiographic parameters analyzed and this outcome.

## DISCUSSION

Our study seems to be the first to investigate whether hemodynamic echocardiographic parameters measured in the first 24 hours from ICU admission could differentiate septic patients who need PMV from those who did not.

After the fluid resuscitation, patients with septic shock develop a hyperdynamic state, with warm extremities, normal or increased CO, and decreased SVR (Zanotti-Cavazzoni et al. 2009). On the other hand, 40% to 60% of septic patients present myocardial dysfunction (Vieillard-Baron et al. 2008), an event associated with increased mortality, impaired left ventricular ejection fraction (LVEF), and increased LV end-diastolic volume, despite adequate or increased CO and normal SV (Kakihana et al. 2016). However, a persistent hyperdynamic state is also associated with poor outcomes (Baumgartner et al. 1984). In a clinical trial with 42 patients in septic shock, Groeneveld *et al* proposed that persistent impaired SVR is crucial in septic shock prognosis (Groeneveld et al. 1988). Besides, Parker *et al* suggested that elevated HR, in the context of a hyperdynamic state, might be an early predictor of mortality in septic shock (Parker et al. 1987).

In the ICU, TTE has been increasingly used to delineate the hemodynamic profile of patients with septic shock, and variables like CO, CI, s' and LVEF have been measured for diagnostic and therapeutic purposes, such as the assessment of fluid responsiveness and the use of vasoactive medications (Burk et al. 2017). These variables have also been evaluated on weaning from MV (Mayo et al. 2016). For example, Gerbaud *et al.* noticed that CI increased significantly in patients who succeeded in the SBT (Gerbaud et al. 2012). Nevertheless, there is no data about the role of the relationship between these echocardiographic hemodynamic parameters and PMV in septic patients, as well as the incidence of CCI.

Our results suggest that, at the ICU admission, CO and CI might be associated with PMV in septic patients. These results are relevant because PMV is closely related to CCI, a devastating condition associated with longer ICU length of stay, increased mortality, and functional dependence in survivors (Nelson et al. 2010). Indeed, in our study mortality rate in

the PMV group was significantly higher than in the non-PMV group. On the other hand, it is important to note that point estimator for PMV (40.63%) was similar to the  $s'$  sensitivity (42.1%), but different for CO (61.5%) and CI (69.2%), indicating that our model may be over-estimating the sensitivity for CO and CI.

We also evaluated patients who met the criteria for PMV and had greater mean values of  $s'$ . Persistent vasoplegia, with reduced afterload associated with a hyperkinetic state, might explain our findings. In this sense, Weng *et al.* observed that increased  $s'$  wave, which assesses LV function, was an independent predictor of mortality in patients with septic shock (Weng *et al.* 2012). As an advantage,  $s'$  is calculated directly and more easily than CO and CI.

In our study,  $s'$  had also a positive correlation with CI, also suggesting that patients who need PMV might have had impaired SVR. Therefore,  $s'$  might be used, in the initial septic shock assessment at the ICU, as a hemodynamic parameter, for non-invasive SVR estimation, and as a prognostic parameter, since reduced SVR indicates poor prognosis in septic shock.

Thus, our study proposes that an initial echocardiographic evaluation could provide information about the risk of PMV in septic shock patients. Nevertheless, further prospective studies, with a larger number of patients, and in combination with other predictive variables of PMV and CCI, like diaphragmatic weakness, are needed to corroborate these findings and their clinical implications.

The  $e'$  wave correlated positively with PMV. We believe the relatively low median age in the PMV group might be a possible explanation since reduced  $e'$  values are common in middle-aged to older adults and indicate impaired LV relaxation (Ho *et al.* 2006). On the other hand, diastolic dysfunction, assessed by  $E/e'$ , did not differentiate between patients with PMV or not in our cohort, in contrast with a systematic review and meta-analysis, in which it was associated with weaning failure (Sanfilippo *et al.* 2021). A possible explanation is the limited number of subjects in our study.

Patients who needed PMV had a significantly lower  $PaO_2/FiO_2$ , measured at the

echocardiographic examination than those who did not develop PMV. In a prospective study to develop a scoring system to predict MV dependence in survivors from sepsis and septic shock, Chang *et al.* found a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  significantly lower in the ventilator dependence group (269.46 vs 297.5,  $p = 0.02$ ) (Chang *et al.* 2018). This finding may suggest a common pathophysiological pathway between the increased pulmonary capillary permeability, found in ARDS, leading to inflammatory edema and reduced  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , and the systemic pathway in early septic shock, with loss of fluid to the interstitial space. However, further studies with a greater number of patients are needed to corroborate these findings.

#### Limitations

There were several limitations to our study. First, the relatively small number of patients limits the generalization and interpretation of our findings, but a similar number of patients were included in relevant studies on echocardiography in the critically ill. Second, the main author performed the echocardiographic exams during working hours, and a convenience sample was chosen. However, this type of sample was the only feasible approach to enrolling patients. Third, twenty-three patients were excluded because of suboptimal images, which illustrates the potential technical difficulty of the technique. Fourth, the weight measurements were estimated, which might lead to errors in CI calculation. Fifth, patients were excluded from the study after 72 hours from admission, and not after only 24 hours, because in our hospital, it is not always possible to take the patient from the Emergency Department to the ICU right after OI, due to the insufficient number of ICU beds, in front of the high demand from critically ill patients. Finally, we did not study other confounding factors that may have contributed to the need for PMV, like renal failure and diaphragmatic weakness.

## CONCLUSIONS

In summary, in mechanically ventilated septic patients, increased values of cardiac output, cardiac index, and s' wave at the ICU admission were related to prolonged mechanical ventilation. The s' wave had a positive correlation with the cardiac index and could estimate SVR. However, further studies with a larger number of patients and control for other confounding factors are needed. This echocardiographic hemodynamic protocol could be added to the initial assessment of mechanically ventilated septic patients.

**REFERENCES**

Afandy ME, El Sharkawy SI, Omara AF. **Transthoracic echocardiographic versus cardiometry derived indices in management of septic patients.** Egypt J Anaesth. 2020; 36(1): 312-8. <https://doi.org/10.1080/11101849.2020.1854597>.

Ambrosino N, Vitacca M. **The patient needing prolonged mechanical ventilation: a narrative review.** Multidiscip Respir Med. 2018; 13:6. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0118-7>.

Baumgartner JD, Vaney C, Perret C. **An extreme form of the hyperdynamic syndrome in septic shock.** Intensive Care Med. 1984; 10(5):245-49. <https://doi.org/10.1007/bf00256261>.

Burk RE, Beesley SJ, Grissom CK, Hirshberg EL, Lanspa MJ, Brown SM. **Echocardiography in the Intensive Care Unit.** Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2017; 10:39. <https://doi.org/10.1007/s12410-017-9438-9>.

Chang YC, Huang KT, Chen YM, Wang CC, Wang YH, Tseng CC, et al. **Ventilator dependence risk score for the prediction of prolonged mechanical ventilation in patients who survive sepsis/septic shock with respiratory failure.** Sci Rep. 2018; 8(1):5650. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24028-4>.

Cheung NH, Napolitano LM. **Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes.** Respir Care. 2014; 59(6):895-915. <https://doi.org/10.4187/respcare.02971>.

Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL, Roberts BW, Trzeciak S. **Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis.** Lancet Respir Med. 2015; 3(7): 544-53.

Dhand R, Johnson JC. **Care of the chronic tracheostomy.** Respir Care. 2006;

51(9):984-1001.

Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A, et al. **Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature.** Crit Care. 2018; 22:112. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2043-8>.

Emilsson K, Alam M, Wandt B. **The relation between mitral annulus motion and ejection fraction: a nonlinear function.** J Am Soc Echocardiogr. 2000; 13(10):896-901. <https://doi.org/10.1067/mje.2000.107253>.

Eworuke E, Major JM, McClain LG. **National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006-2014).** J Crit Care. 2018; 47:192-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.07.002>.

Funk GC, Anders S, Breyer MK, Burghuber OC, Edelmann G, Heindl W, et al. **Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories.** Eur Respir J. 2010; 35(1):88-94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00056909>.

Gaubert M, Resseguier N, Thuny F, Paganelli F, Cautela J, Pinto J, et al. **Doppler echocardiography for assessment of systemic vascular resistances in cardiogenic shock patients.** Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care. 2020; 9(2):102-7. <https://doi.org/10.1177/2048872618795514>.

Gerbaud E, Erickson M, Grenouillet-Delacre M, Beauvieux MC, Coste P, Durrieu-Jais C, et al. **Echocardiographic evaluation and N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement of patients hospitalized for heart failure during weaning from mechanical ventilation.** Minerva Anesthesiol. 2012; 78(4):415-25.

Groeneveld ABJ, Nauta JJP, Thijs LG. **Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome.** Intensive Care Med. 1988; 14(2):141-7. <https://doi.org/10.1007/bf00257468>.

Ho CY, Solomon SD. **A clinician's guide to tissue Doppler imaging**. *Circulation*. 2006; 113(10):e396-398. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.579268>.

Ihlen H, Amlie JP, Dale J, Forfang K, Nitter-Hauge S, Otterstad JE, et al. **Determination of cardiac output by Doppler echocardiography**. *Br Heart J*. 1984; 51(1):54–60. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.51.1.54>.

Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, et al. **The epidemiology of chronic critical illness in the United States**. *Crit Care Med*. 2015; 43:282–7. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000710>.

Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. **Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management**. *J Intensive Care*. 2016; 4:22. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0148-1>.

Mayo P, Volpicelli G, Lerolle N, Schreiber A, Doelken P, Vieillard-Baron A. **Ultrasonography evaluation during the weaning process: the heart, the diaphragm, the pleura and the lung**. *Intensive Care Med*. 2016; 42(7): 1107-1117. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4245-3>.

Mercado P, Maizel J, Beyls C, Titeca-Beauport D, Joris M, Kontar L, et al. **Trans-thoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient**. *Crit Care*. 2017; 21: 136. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1737-7>.

Monnet X, Marik PE, Teboul JL. **Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis**. *Intensive Care Med*. 2016; 42(12): 1935-47. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4134-1>.

Moore S, Weiss B, Pascual JL, Kaplan LJ. **Management of acute respiratory failure in the patient with sepsis and septic shock**. *Surg Infect*. 2018; 19(2):191-201. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.297>.

Moschietto S, Doyen D, Grech L, Dellamonica J, Hyvernats H, Bernardin G. **Trans-thoracic Echocardiography with Doppler Tissue Imaging predicts weaning failure from mechanical ventilation: evolution of the left ventricle relaxation rate during a spontaneous breathing trial is the key factor in weaning outcome.** Critical Care. 2012; 16: R81. <https://doi.org/10.1186/cc11339>.

Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. **Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures.** J Am Coll Cardiol. 1997; 30(6):1527-33. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00344-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00344-6).

Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. **Chronic critical illness.** Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182(4):446-54. <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0210CI>.

Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. **Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study.** Circulation. 2000; 102:1788-94. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.15.1788>.

Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. **Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis.** Crit Care Med. 1987; 15(10):923-9. <https://doi.org/10.1097/00003246-198710000-00006>.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.** Intensive Care Med. 2016; 43(3):304-77. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.

Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landsberg G, Benedetto U, Foex P, et al. **Di-**

**astolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis.** *Intensive Care Med.* 2015; 41(6):1004-13. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3748-7>.

Sanfilippo F, Di Falco D, Noto A, Santonocito C, Morelli A, Bignami E, et al. **Association of weaning failure from mechanical ventilation with transthoracic echocardiography parameters: a systematic review and meta-analysis.** *Br J Anaesth.* 2021; 126(1):319-30. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.07.059>.

Szabó B, Marosi EK, Vargová K, Nyolczas N. **Cardiac Index by Transthoracic Echocardiography (CITE) study.** *PLoS One.* 2018; 13:e0207269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207269>.

Uemura K, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. **Peak systolic mitral annulus velocity reflects the status of ventricular-arterial coupling – theoretical and experimental analyses.** *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24(5):582-91. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.01.010>.

Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. **Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock.** *Crit Care Med.* 2008; 36(6):1701–6. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318174db05>.

Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. **Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care.* 2019; 23:196. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>.

Wang Y, Moss J, Thisted R. **Predictors of body surface area.** *J Clin Anesth.* 1992; 4(1):4-10. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(92\)90111-d](https://doi.org/10.1016/0952-8180(92)90111-d).

Weng L, Liu Yt, Du B, Zhou Jf, Guo Xx, Peng Jm, et al. **The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock.** *Crit Care.* 2012; 16:R71. <https://doi.org/10.1186/cc11328>.

Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. **Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock.** Curr Opin Crit Care. 2009; 15(5): 392-7.  
<https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e3283307a4e>.

**Table 1.** Clinical characteristics and physiological variables of the study population

<b>Study population (N=64)</b>	Patients who developed PMV	Patients who did not develop PMV	<i>p</i> -value
Age (y), mean ( $\pm$ SD)	48.08 ( $\pm$ 16.78)	52.52 ( $\pm$ 13.57)	0.247
Male, n (%)	18 (69.23)	20 (52.63)	0.184
<i>Patient history, n (%)</i>			
Hypertension	12 (50)	15 (39.47)	0.416
Diabetes	6 (25)	10 (26.31)	0.908
Cigarette smoking	10 (41.67)	10 (27.03)	0.234
<i>Source of infection, n (%)</i>			
Pulmonary	20 (76.92)	26 (68.42)	0.457
Non-pulmonary	6 (23.08)	12 (31.58)	0.457
<i>Physiologic variables at the echocardiographic evaluation, mean (<math>\pm</math>SD)</i>			
Mean arterial pressure (MAP) (mmHg)	101.89 ( $\pm$ 26.90)	88.68 ( $\pm$ 19.76)	0.062
Heart rate (HR) (bpm)	101.24 ( $\pm$ 21.54)	105 ( $\pm$ 24.83)	0.607
Respiratory rate (RR) (bpm)	28.17 ( $\pm$ 10.4)	30.24 ( $\pm$ 11.81)	0.63
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	213.90 ( $\pm$ 76.11)	282.38 ( $\pm$ 97.16)	0.014
Lactate	2.1 ( $\pm$ 1.95)	2.35 ( $\pm$ 3.77)	0.778

<i>Severity scores, mean (<math>\pm</math>SD)</i>			
Charlson	2.77 ( $\pm$ 2.4)	2.75 ( $\pm$ 2.28)	0.975
SAPS 3	62.23 ( $\pm$ 16.38)	57.81 ( $\pm$ 11.90)	0.216
<i>Vasoactives, fluids, and outcomes</i>			
Norepinephrine infusion (at the enrollment), (%)	53.8	61.1	0.418
Norepinephrine infusion (at the TTE), (%)	61.5	37.8	0.078
Total amount of fluid at the TTE (ml)	1663.63	1622.8	0.894
Average days of mechanical ventilation	25.42	6.52	<0.001
Mortality, n (%)	12 (46.2)	7 (18.4)	0.026

**Table 2.** Echocardiographic findings in the first 24 hours at the ICU, in patients who developed PMV (26) and patients who did not (38)

	<b>PMV</b>	<b>Non-PMV</b>	<b>p-value</b>
<b>CO</b>	5.49 ( $\pm$ 1.94)	4.2 ( $\pm$ 2.31)	0.023
<b>CI</b>	2.95 ( $\pm$ 1.06)	2.34 ( $\pm$ 1.21)	0.041
<b>s'</b>	12.56 ( $\pm$ 4.17)	9.81 ( $\pm$ 3.18)	0.01
<b>e'</b>	12.22 ( $\pm$ 4.85)	9.61 ( $\pm$ 2.79)	0.014
<b>E/e'</b>	6.67 ( $\pm$ 3.51)	8.35 ( $\pm$ 4.79)	0.152
<b>LVOT VTI</b>	19.77 ( $\pm$ 5.18)	17.12 ( $\pm$ 5.28)	0.052

CO, cardiac output; CI, cardiac index; E, mitral inflow early diastolic velocity; e', early diastolic mitral annular velocity; LVOT VTI, left ventricular outflow tract velocity-time integral. s', peak systolic velocity.

**FIGURE CAPTIONS LIST**

**Fig. 1** Examples of CI and s' wave measured in a patient with PMV (panel A) and in one who did not (panel B). Left ventricular outflow tract ventricular-time integral (LVOT VTI) (arrows) is shown in Figs. A.1 and B.1. Tissue Doppler peak systolic velocity (s' wave) (arrowheads) is shown in figures A.2 and B.2. CI values for patients A and B were, respectively, 4.81 and 1.49 L/min/m<sup>2</sup>, and s' wave values for patients A and B were 21.16 and 7.42 cm/s, respectively. PMV: Prolonged mechanical ventilation.

**Fig. 2** Flowchart of the study

**Fig. 3** In A, ROC curve for CO in predicting PMV: AUC was 0.707 ( $\pm 0.06$ ,  $p < 0.01$ ). In B, ROC curve for CI in predicting PMV: AUC was 0.69 ( $\pm 0.07$ ,  $p = 0.01$ ). In C, ROC curve for s' in predicting PMV: AUC was 0.679 ( $\pm 0.08$ ,  $p = 0.03$ ). PMV: Prolonged mechanical ventilation; AUC, Area under the ROC curve.

**Fig. 4** Correlation between the Cardiac index (CI) and the Tissue Doppler peak systolic velocity (s' wave) ( $r = 0.374$ ,  $p < 0.01$ ).

Fig. 1

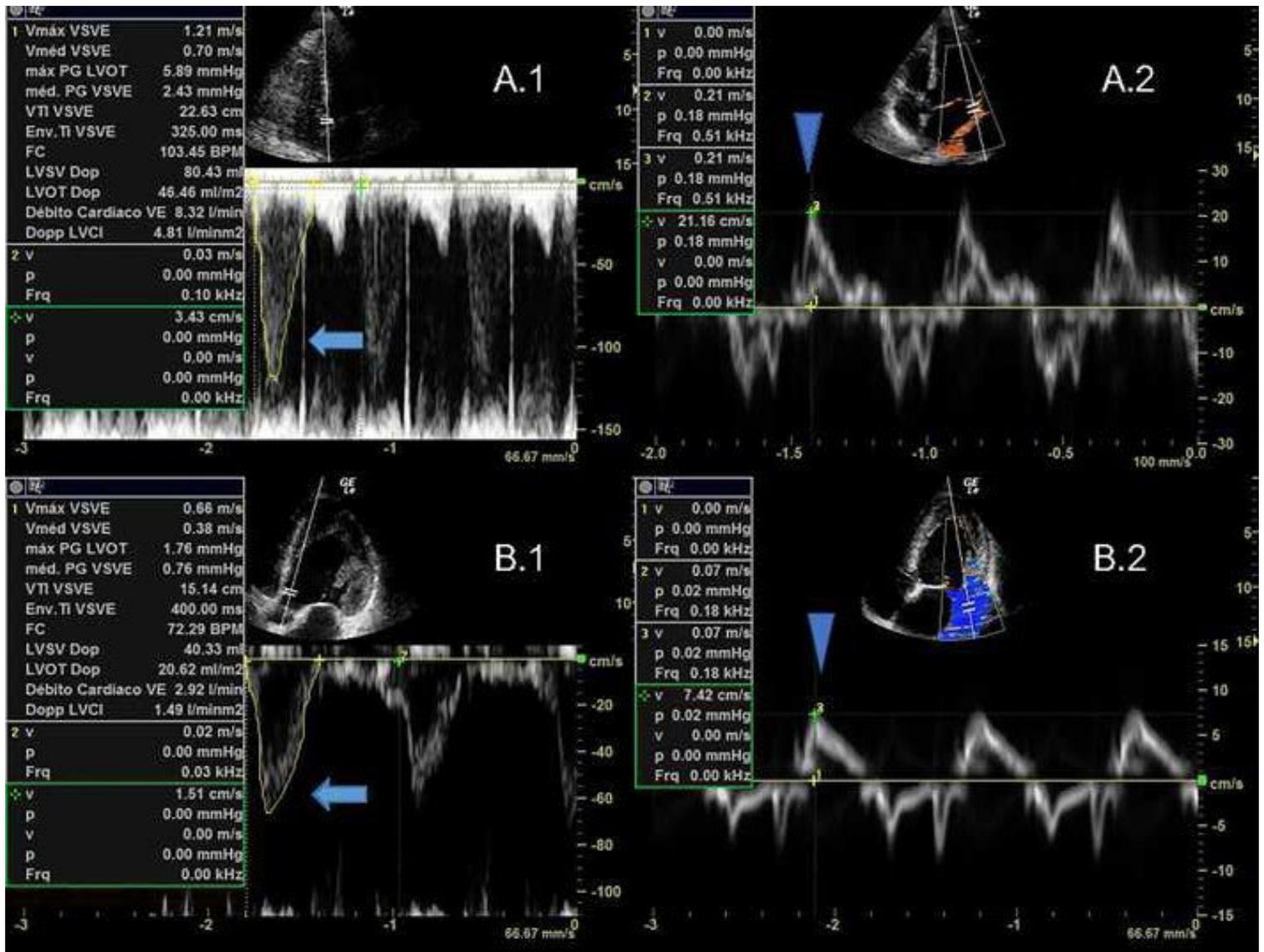


Fig. 2

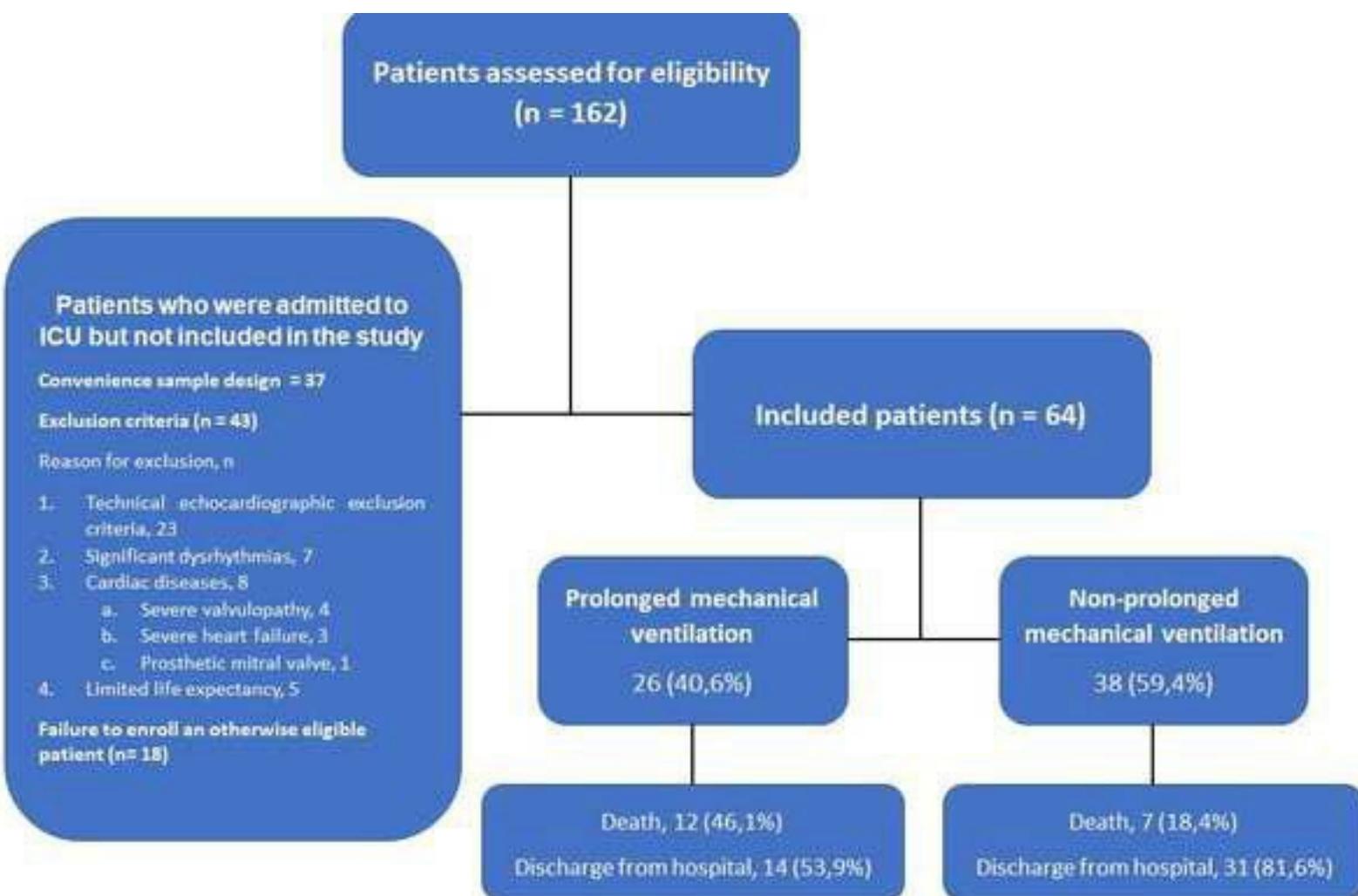


Fig. 3

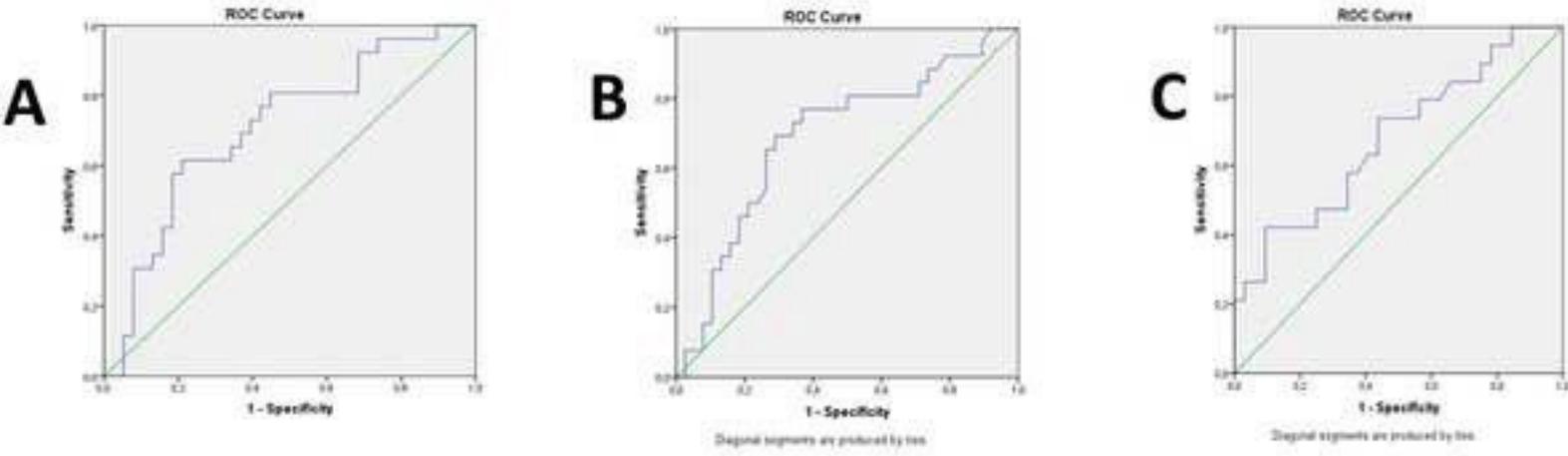


Fig. 4

