

Artigo original

Como Determinar a Volemia em Pacientes com Lesão Pulmonar Aguda/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Determining Blood Volume in Patients with
Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome.

Pedro L. Silva¹, Marcelo Gama de Abreu².

RESUMO

A morbidade e a mortalidade de pacientes com lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) permanecem elevadas. Devido às alterações na membrana alvéolo-capilar, assim como uma possível elevação da pressão hidrostática, a reposição volêmica passa a ter extrema importância. Para tal, são necessárias avaliações precisas do estado volêmico e da predição da resposta hemodinâmica.

Estudos recentes enfatizam a indução de um balanço negativo em pacientes com LPA que não se encontram em choque circulatório. Novos estudos têm focado em alternativas menos invasivas e mais precisas na abordagem de fluidos em pacientes com LPA/SDRA. Nesse contexto, recentes estudos têm demonstrado a superioridade de parâmetros dinâmicos sobre parâmetros estáticos na responsividade de fluidos. Além disso, parâmetros que forneçam informações importantes de pré-carga cardíaca e do grau de edema pulmonar têm sido enfatizados por alguns ensaios clínicos de pequeno porte.

Indica-se a restrição de fluidos em pacientes com LPA/SDRA desde que não haja choque circulatório. Nessa situação, considere-se o uso de parâmetros dinâmicos para determinar a quantidade e o tipo de fluido administrados. Para a determinação de edema pulmonar, lança-se mão da medida da água extravascular pulmonar, sabendo de suas potencialidades e limitações.

Descritores: lesão pulmonar aguda; hemodinâmica; termodiluição; água extravascular pulmonar; pressão arterial.

ABSTRACT

The morbidity and mortality remain elevated in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS). Hemodynamic stabilization in such patients may require fluid resuscitation, but the increase in hydrostatic pressure may worsen lung edema in presence of increased permeability of the alveolar-capillary membrane. Therefore, accurate evaluation of the fluid state and prediction of the hemodynamic response are essential.

Recent studies have focused on the induction of a negative fluid balance in ALI patients who are not in circulatory shock. Other studies of ALI/ARDS patients have focused on fluid management strategies that are less invasive and more accurate. In this context, recent studies have demonstrated the superiority of dynamic parameters over static parameters in determining the hemodynamic response. In addition, parameters that furnish useful data regarding cardiac preload and the degree of pulmonary edema have been emphasized in recent small clinical trials.

In ALI/ARDS patients, fluid restriction is indicated if there are no clinical signs of circulatory shock. In such cases, the nature and quantity of fluid administered should be determined on the basis of the dynamic parameters. To screen for pulmonary edema, extravascular lung water can be measured, assuming that its potential and limitations are borne in mind.

Keywords: acute lung injury; hemodynamics; thermodilution; extravascular lung water; blood pressure.

1. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, IBCCF, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil.

2. Pulmonary Engineering Group, Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Alemanha.

Não existe conflito de interesses por parte dos autores do trabalho.

Endereço para correspondência: Pedro Leme Silva. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Avenida Carlos Chagas Filho, s/n, Bloco G-014, Ilha do Fundão. CEP: 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: +55 21 2562-6530. Fax: +55 21 2280-8193. E-mail: pedro.leme@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A lesão pulmonar aguda (LPA) e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) são problemas de saúde pública (1), com taxas de mortalidade de aproximadamente 34-58% (2). A LPA/SDRA resulta de doenças com lesão direta do epitélio alveolar (LPA/SDRA pulmonar), como, por exemplo, pneumonia e aspiração gástrica, mas também com lesão indireta (LPA/SDRA extrapulmonar), ou seja, secundária a uma resposta inflamatória sistêmica que lesa primariamente o endotélio capilar, como na sepse. Devido a essa alteração estrutural, juntamente com a instabilidade hemodinâmica ocasionada pela liberação de diversos mediadores inflamatórios na corrente sanguínea durante o curso da LPA/SDRA (3), a reposição volêmica é de extrema importância. Para tanto, é necessária uma avaliação precisa do estado volêmico, bem como da resposta hemodinâmica após a infusão de fluidos.

Atualmente, existem vários dispositivos para a monitorização hemodinâmica avançada, tais como cateter de artéria pulmonar (CAP), sistemas baseados no método de contorno da curva de pressão arterial e termodiluição periférica (sistema PiCCO™; Pulsion Medical Systems, Munique, Alemanha) e ecocardiografia transesofágica, dentre outros. Através desses, diversos parâmetros podem ser obtidos, tais como pressão arterial sistêmica; pressão venosa central (PVC); pressão de artéria pulmonar; pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP); débito cardíaco (DC), derivado tanto do CAP, quanto do método transpulmonar; índice de volume sanguíneo intratorácico (VSIT); índice de água extravascular pulmonar (IAEVP); e variação da pressão de pulso e de volume sistólico (ΔPP e ΔVS).

A presente revisão teve como objetivo abordar aspectos peculiares da estabilização hemodinâmica através de infusão de fluidos em pacientes com LPA/SDRA.

SDRA E MANEJO DE FLUIDOS

O manejo de fluidos em pacientes com LPA tem sido uma área de controvérsias por aproximadamente três décadas (4). Apesar de a alteração da permeabilidade vascular ser o principal mecanismo responsável para a formação do edema pulmonar na LPA, a elevação na pressão hidrostática também pode contribuir para a formação do edema intersticial quicá alveolar. Com o objetivo de responder a questões clínicas, foi conduzido um estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico no qual se compararam uma estratégia conservadora e outra liberal, baseadas no manejo de fluidos e diuréticos juntamente com mensurações seriadas da PVC e POAP em valores pré-determinados (5). Embora sem efeito sobre a mortalidade, pacientes submetidos à estratégia conservadora puderam ser liberados da ventilação mecânica antes daqueles submetidos à

estratégia liberal, apresentando também melhora no índice de oxigenação e no escore de injúria pulmonar, sem prejuízo na função de órgãos à distância. Uma recente análise retrospectiva, utilizando os dados do *Fluid and Catheter Treatment Trial*, demonstrou que a estratégia conservadora de fluidos também acarretou efeitos benéficos em um subgrupo de pacientes com LPA e submetidos à cirurgia (6). Uma análise retrospectiva (7) de outro estudo multicêntrico e randomizado (8) confirmou esses resultados, enfatizando a importância da manutenção de um balanço negativo em pacientes com LPA desde que esses não estejam em choque. Para tal, são necessárias mensurações seriadas e precisas da hemodinâmica global.

COMO DETERMINAR A VOLEMIA NA SDRA

CAP

Desde a introdução do CAP na década de 70, a monitorização hemodinâmica tem sido considerada parte do tratamento de pacientes críticos com choque circulatório com ou sem LPA (9). Entretanto, Connors et al., (10) demonstraram que a mortalidade pode na realidade ser maior entre os pacientes cujas terapias foram guiadas por parâmetros derivados do CAP. Esse estudo forneceu a base para a condução de outro estudo do grupo da *ARDS Clinical Network*, que colocou em cheque a inserção indiscriminada de CAP em unidades de terapia intensiva. Mesmo assim, alguns parâmetros merecem atenção no que concerne a administração de fluidos no paciente com LPA, tais como PVC, pressão de artéria pulmonar, POAP e o DC derivado da artéria pulmonar (DC_{ap}).

A PVC é o parâmetro mais comumente utilizado para acessar a pré-carga na terapia intensiva. A facilidade em acessar tal parâmetro é contrabalançada pela limitação genérica que parâmetros pressóricos têm em não necessariamente refletir parâmetros volumétricos. Não obstante, estudos recentes vêm utilizando a PVC em associação com outros parâmetros, como, por exemplo, pressão colóide-osmótica (PCO), formando o gradiente PCO-PVC. van der Heijden et al. (11) estudaram os efeitos da administração de fluidos (cristaloide ou coloide) guiada pela PVC em pacientes sépticos e não sépticos em hipovolemia. Os autores demonstraram uma correlação negativa do gradiente PCO-PVC com o IAEVP. Isso implica que a pressão hidrostática e a PCO podem afetar a formação de edema.

O CAP é utilizado em pacientes com LPA/SDRA tanto para confirmar o diagnóstico, através da POAP, quanto para otimizar a estratégia hemodinâmica. Embora o valor clínico do CAP em pacientes críticos seja controverso (12), o mesmo pode ter valor no manejo de pacientes com insuficiência cardíaca e sepse. A LPA é uma das causas de hipertensão pulmonar e disfunção ventricular direita (13), devida

aos múltiplos fatores que atuam no endotélio vascular, tais como hipóxia, hipercapnia, mediadores relacionados à vasoconstrição, compressão vascular pelo edema e fibrose, remodelamento da parede vascular e aumento da pressão alveolar devido à ventilação mecânica, entre outros (14,15). Mesmo assim, a relação da disfunção vascular pulmonar com o prognóstico de pacientes com SDRA não é clara. Bull et al. (16) demonstraram, em um estudo retrospectivo, que o gradiente transpulmonar e a resistência vascular pulmonar estão associados à piora no prognóstico de pacientes com LPA. Zapol et al. sugeriram tal associação (14), porém a mesma não foi consolidada, talvez devido à baixa amostragem de pacientes. Além disso, os dados do estudo *Fluid and Catheter Treatment Trial*, diferentemente dos do estudo de Zapol et al. (14), que demonstrara redução na ocorrência de disfunção ventricular direita em pacientes com SDRA quando submetidos a alto volume corrente com *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) relativamente mais baixa, estão inseridos em uma estratégia ventilatória protetora contemporânea. Portanto, a alta prevalência de vasculopatia pulmonar observada nos estudos prévios não estava necessariamente relacionada à estratégia ventilatória empregada na época.

DC_{ap} e DC Derivado do Método Transpulmonar

As medidas de DC, obtidas via C_{ap} — DC_{ap} — ou pelo método transpulmonar (DC_{tp}), são baseadas no princípio de diluição do indicador. Entretanto, as curvas de temperatura-tempo derivadas pelo C_{ap} e pela termodiluição transpulmonar apresentam formas diferentes (Figura 1).

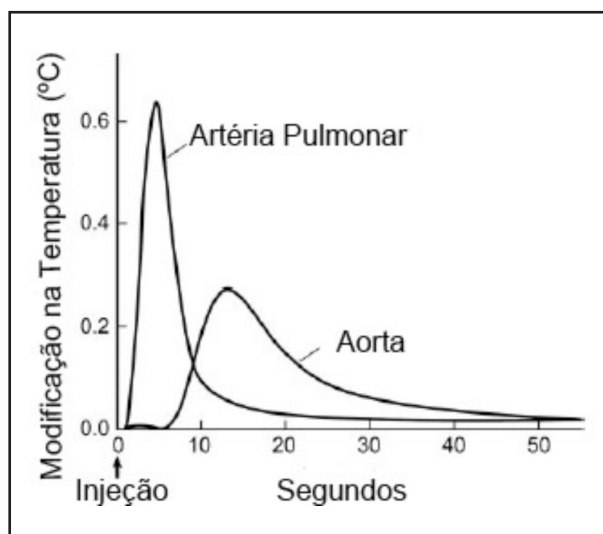


Figura 1 - Modificação na temperatura durante curvas de termodiluição típicas de DC, mensuradas por sensores situados na artéria pulmonar (por CAP) ou na aorta distal (método transpulmonar). Notar o menor pico assim como o formato mais disperso da curva temperatura-tempo durante a medida transpulmonar (aorta). Adaptado de Isakow and Schuster (18).

Com isso, as medidas de termodiluição transpulmonar são mais vulneráveis aos erros causados pelo deslocamento da linha basal e pela interferência da recirculação do indicador (17). Além disso, o edema pulmonar e os derrames: pericárdico e pleural representam regiões que podem levar a perda do indicador térmico mais facilmente no método transpulmonar, resultando em superestimação do DC. Essas três fontes de erro são as razões mais prováveis para a diferença sistemática de aproximadamente 10% entre os valores absolutos de DC_{ap} e DC_{tp} (18). Mesmo assim, um alto grau de correlação entre as variações de DC_{ap} e DC_{tp} tem sido estabelecido, como mostra a Figura 2 (19).

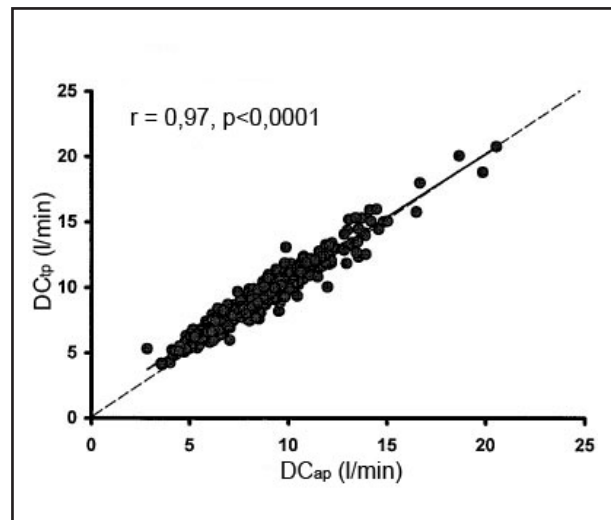


Figura 2 - Análise de regressão linear do DC_{tp} e do DC_{ap} em 37 pacientes críticos. A linha de regressão está tracejada.

Adaptado de Sakka et al. (19).

Medidas do Volume Térmico Intratorácico

Os métodos de diluição de indicador podem ser utilizados para a mensuração do fluxo (DC), assim como para o cálculo do volume através do fluxo:

$$V = DC \times MTt \quad [1]$$

onde V é o volume, e MTt é o tempo transitório médio para o indicador.

O sistema PiCCO™ calcula o MTt e o tempo de descida exponencial (DSt) da curva de termodiluição. O produto do DC com o MTt é o volume térmico intratorácico (VTIT), enquanto o produto do DC com o DSt é o volume térmico pulmonar (VTP). A diferença entre VTIT e VTP é o volume global ao final da diástole (VGFD), em ml, que representa o volume de sangue contido nas quatro câmaras cardíacas (Figura 3):

$$VGFD = VTIT - VTP = DC \times (MTt - DSt) \quad [2]$$

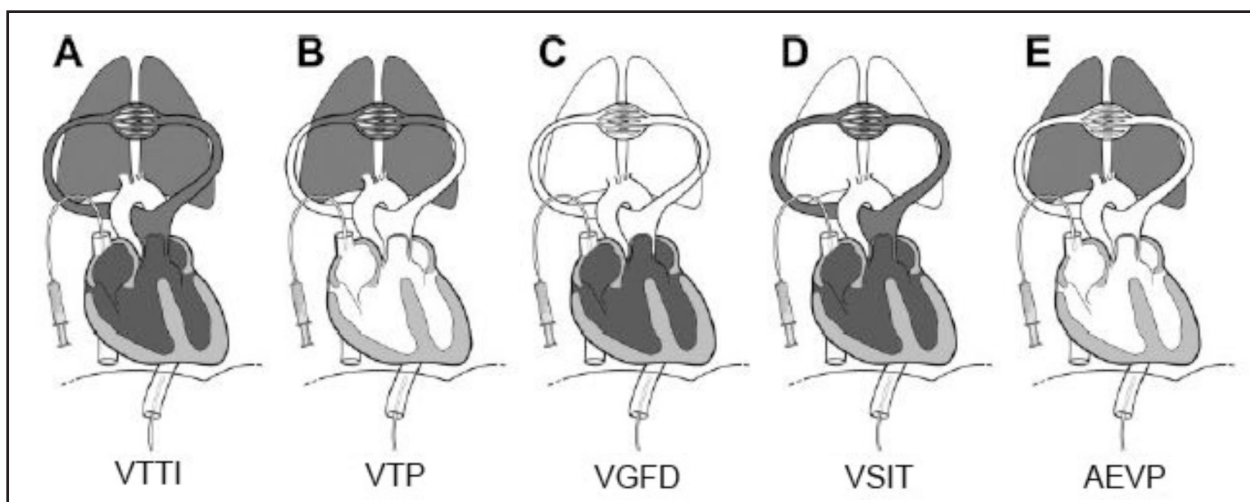


Figura 3 - Esquemas de diferentes volumes que podem ser mensurados (áreas sombreadadas) com a técnica de termodiluição transpulmonar. Adaptado de Isakow and Schuster (18).

O VSIT é o volume contido nas câmaras do coração e nos vasos pulmonares. Estudos têm demonstrado uma relação linear entre o VSIT e o VGFD, possibilitando o cálculo daquele através desse valor (19). Vale ressaltar que os equipamentos disponíveis comercialmente simplificaram essa relação para:

$$\text{VSIT} = 1,25 \times \text{VGFD} \quad [3]$$

Isso possibilita o cálculo da AEMP pela diferença entre VTIT e VSIT:

$$\text{AEMP} = \text{VTIT} - \text{VSIT} \quad [4]$$

Além disso, o AEMP pode ser normalizado pelo peso corporal, ou seja, AEMP/peso corporal, em kg.

VSIT como um Parâmetro de Pré-carga

Michard et al. (20) analisaram o VGFD e a PVC antes e após a infusão rápida de fluidos em 27 pacientes com choque séptico. Os autores demonstraram que os valores do VGFD apresentaram uma correlação positiva moderada, porém significativa, com o VS ($r^2 = 0,52$), o que não foi observado com os valores de PVC. Além disso, Huber et al. (21) demonstraram uma alta correlação do VSIT com o índice cardíaco, contribuindo para a otimização do prognóstico desses pacientes. Vale ressaltar que tal associação está presente, principalmente, em situações de adequado desempenho cardíaco (22).

Mensurações de AEMP

Após o relato inicial de uma associação entre o nível de AEMP e mortalidade (23), vários autores têm demonstrado a capacidade desse parâmetro em prever o prognóstico (24), diagnosticar o tipo de edema pulmonar (25), estratificar pacientes com SDRA (26) e direcionar a terapia de fluidos (11) ou outras terapias (27).

A medida da AEMP pelo sistema PiCCO™ se baseia em várias considerações teóricas (28). Uma delas é a mistura completa, ou seja, o contato do indicador com o total de massa pulmonar. A vasoconstrição hipóxica pulmonar (VHP) é um mecanismo de defesa inerente do pulmão, que atua na LPA, preservando a oxigenação. Entretanto, tal mecanismo pode gerar regiões térmicas ditas silenciosas, o que pode comprometer a supracitada consideração. Nessa linha, Easley et al. (29) correlacionaram os dados de AEMP com mensurações de tecido pulmonar total, assim como de perfusão fornecidas através de tomografia computadorizada antes e após a inibição da VHP. Os autores demonstraram que a redistribuição da perfusão em direção às regiões térmicas silenciosas elevou os valores de AEMP sem causar um real aumento no conteúdo de água pulmonar medido pela tomografia computadorizada. Em pacientes, Schuster et al. (30) demonstraram que a VHP é atenuada de tal maneira que a redistribuição da perfusão das regiões edemaciadas não ocorre de forma significativa. Assim sendo, vários ensaios clínicos vêm utilizando a AEMP como parâmetro para guiar a terapia de fluidos.

Análise Contínua da PP

Um dos primeiros estudos a investigar a ΔPP em pacientes com LPA/SDRA (31) demonstrou que, quanto maior a ΔPP em pressão expiratória final zero, maior será a diminuição do DC quando um determinado nível de PEEP for aplicado. Tal parâmetro foi utilizado para guiar a administração de fluidos em pacientes com SDRA antes da aplicação de manobras de recrutamento (32). O aumento das pressões médias de via aérea e pleural induzida pela PEEP reduz a pré-carga, deslocando para a esquerda um determinado ponto situado na curva de Frank-Starling. Isso implica que a PEEP pode afetar tanto a ΔPP como a resposta à administração de fluidos.

O volume corrente é o principal determinante das variações respiratórias na pressão pleural e pré-carga cardíaca, sendo o maior responsável pela ΔPP . Recentemente, Huang et al. (33) demonstraram que um valor de corte de 12% de ΔPP discrimina entre respondedores a fluidos e não respondedores, com uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 68% em pacientes com SDRA ventilados com baixo volume corrente (6,4 ml/kg) e níveis elevados de PEEP (13,9 cmH₂O). Embora os dados e a análise estatística utilizados do estudo anterior tenham sido criticados (34), uma recente meta-análise confirmou a confiabilidade de ΔPP e ΔVS (35).

A análise da curva de pressão arterial tem sido usada para monitorização do DC em tempo real. Entre os dispositivos utilizados, destacam-se o sistema PiCCO™, o sistema *lithium dilution cardiac output* (LiDCO Ltd, Londres, Reino Unido) e o sistema Vigileo™ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA), que têm como base os princípios de Windkessel, a conservação da massa e as comparações do desvio padrão da PP com dados demográficos (idade, peso, altura

e sexo), respectivamente. Biais et al. (36) estudaram os parâmetros ΔPP e ΔVS antes e após a aplicação de 10 cmH₂O de PEEP em pacientes que desenvolveram LPA/SDRA nas primeiras 72 h após transplante hepático. Os autores demonstraram que a ΔVS , obtida através do sistema Vigileo™, é capaz de prever a diminuição do VS induzida pela PEEP nesse subgrupo de pacientes.

CONCLUSÕES

Segundo os estudos multicêntricos e análises retrospectivas recentes, indica-se a restrição de fluidos em pacientes com LPA/SDRA desde que não haja choque circulatório. Para tal, considera-se o uso de parâmetros dinâmicos em detrimento de parâmetros estáticos. Entretanto, vale ressaltar que o paciente com LPA/SDRA, mesmo situado na faixa de compensação do DC (recrutável para fluidos), pode evoluir com edema pulmonar, devido à alta permeabilidade alvéolo-capilar. Logo, para a determinação do mesmo, lança-se mão da AEVP, sabendo de suas potencialidades e limitações.

REFERÊNCIAS:

- Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004;10(1):1-6.
- MacCallum NS, Evans TW. Epidemiology of acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(1):43-49.
- Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27(4):337-349.
- Hyers TM. ARDS: the therapeutic dilemma. *Chest* 1990;97(5):1025.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354(24):2564-2575.
- Stewart RM, Park PK, Hunt JP, McIntyre RC, Jr., McCarthy J, Zarzabal LA, et al. Less is more: improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):725-735; discussion 735-727.
- Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med* 2009;24(1):35-46.
- NIH. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-1308.
- Williams G, Grounds M, Rhodes A. Pulmonary artery catheter. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(3):251-256.
- Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996;276(11):889-897.
- van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 2009;37(4):1275-1281.
- 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):1664-1670.
- Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1310-1319.
- Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977;296(9):476-480.
- Moloney ED, Evans TW. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2003;21(4):720-727.
- Bull TM, Clark B, McFann K, Moss M. Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(9):1123-1128.
- Newman EV, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, Mc KW. The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation* 1951;4(5):735-746.
- Isakow W, Schuster DP. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291(6):L1118-1131.
- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25(8):843-846.

20. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003;124(5):1900-1908.
21. Huber W, Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Schmidt C, von Delius S, et al. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med* 2008;36(8):2348-2354.
22. Combes A, Berneau JB, Luyt CE, Trouillet JL. Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2004;30(7):1377-1383.
23. Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP. A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(3):662-668.
24. Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med* 2008;36(1):69-73.
25. Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 2007;33(3):448-453.
26. Berkowitz DM, Danai PA, Eaton S, Moss M, Martin GS. Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008;36(6):1803-1809.
27. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(3):281-287.
28. Effros RM, Pornsuriyasak P, Porszasz J, Casaburi R. Indicator dilution measurements of extravascular lung water: basic assumptions and observations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294(6):L1023-1031.
29. Easley RB, Mulreany DG, Lancaster CT, Custer JW, Fernandez-Bustamante A, Colantuoni E, et al. Redistribution of pulmonary blood flow impacts thermodilution-based extravascular lung water measurements in a model of acute lung injury. *Anesthesiology* 2009;111(5):1065-1074.
30. Schuster DP, Anderson C, Kozłowski J, Lange N. Regional pulmonary perfusion in patients with acute pulmonary edema. *J Nucl Med* 2002;43(7):863-870.
31. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):935-939.
32. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Carames MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(3):268-278.
33. Huang CC, Fu JY, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Hsieh MJ, et al. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2008;36(10):2810-2816.
34. Payen D, Vallee F, Mari A, Richard JC, De Backer D. Can pulse pressure variations really better predict fluid responsiveness than static indices of preload in patients with acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med* 2009;37(3):1178.
35. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009;37(9):2642-2647.
36. Biais M, Nouette-Gaulain K, Quinart A, Roullet S, Revel P, Sztark F. Uncalibrated stroke volume variations are able to predict the hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome after liver transplantation. *Anesthesiology* 2009;111(4):855-862.