

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**



**CONTRIBUȚII LA MONITORIZAREA  
HEMODINAMICĂ A PACIENTULUI CRITIC  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. POPESCU BOGDAN ALEXANDRU**

**Student-doctorand:**

**ANDREI ȘTEFAN**

**ANUL 2023**

## Cuprinsul tezei de doctorat

Lista articolelor publicate în cadrul cercetării doctorale.....	5
Alte articole în curs de publicare în legătură cu tema tezei de doctorat.....	6
Lista abrevierilor.....	7
INTRODUCERE.....	8
I. PARTEA GENERALĂ.....	11
1 Probleme și perspective în monitorizarea hemodinamică a pacientului critic .....	12
1.1 O scurtă introducere în monitorizarea hemodinamică .....	12
1.2 Interesul ecocardiografiei ca mod de monitorizare non-invaziv la pacientul critic ..	13
1.3 Problematika congestiei venoase în terapie intensivă .....	14
1.4 Faza de dezesescaladare terapeutică versus faza acută.....	15
1.5 Interesul noilor parametrii ecografici în titrarea tratamentului hemodinamic, dezesescaladarea terapeutică și diagnosticul congestiei .....	15
2 Utilitatea clinică a determinării și monitorizării cuplajului ventriculo-arterial la pacientul de anestezie-terapie intensivă .....	17
2.1 Introducere .....	17
2.2 Definiții operaționale și introducerea conceptului fiziologic de cuplaj ventriculo-arterial.....	18
2.2.1 Determinanții cuplajului ventriculo-arterial .....	18
2.2.2 Relația dintre cuplajul ventriculo-arterial și energetica ventriculului stâng .....	20
2.3 Cum se poate măsura cuplajul ventriculo-arterial la patul pacientului? .....	22
2.3.1 Monitorizarea continuă a cuplajului ventriculo-arterial: un loc pentru elastața arterială dinamică?.....	24
2.4 Cuplajul ventriculo-arterial în diferite contexte clinice .....	25
2.4.1 În patologia cardiologică.....	25
2.4.2 În medicina sportivă.....	25
2.4.3 În practica anestezică .....	25
2.4.4 În practica medicinei acute și intensive.....	26
2.5 Care este relevanța clinică a evaluării și modulării cuplajului ventriculo-arterial? ..	29
2.6 Raționamentul clinic legat de cuplajul ventriculo-arterial și decuplarea ventriculo-arterială.....	31
2.7 Concluzii .....	32

II. PARTEA SPECIALĂ.....	34
3 Obiectivele generale ale cercetării.....	35
4 Studiul I. Noi indici ecografici în selecția pacienților și titrarea intervențiilor hemodinamice: rolul evaluării desincronizării electromecanice în insuficiența circulatorie acută și relația cu cuplajul ventriculo-arterial.....	36
4.1 Raționamentul și obiectivele studiului.....	36
4.2 Materiale și metode.....	38
4.2.1 Pacienți și etică.....	38
4.2.2 Parametrii hemodinamici.....	38
4.2.3 Măsurarea intervalelor de timp ecocardiografice.....	39
4.2.4 Procedurile studiului.....	39
4.2.5 Analize statistice.....	40
4.3 Rezultate.....	41
4.3.1 Impactul intervențiilor hemodinamice asupra timpului izovolumetric total.....	45
4.3.2 Impactul tratamentul hemodinamic asupra indicilor I/H și Tei.....	49
4.4 Discuții.....	50
4.4.1 Implicațiile clinice ale rezultatelor.....	51
4.4.2 Limitele studiului.....	52
5 Studiul II. Dificultăți în ghidarea dezescaladării hemodinamice și prevenția congestiei: Hipotensiunea arterială după descreșterea dozei de noradrenalină în șocul septic nu este asociată cu dependența de presarcină și nu trebuie tratată cu repleție volemică.....	54
5.1 Raționamentul și obiectivele studiului.....	54
5.2 Materiale și metode.....	55
5.2.1 Pacienți și etică.....	55
5.2.2 Măsurarea parametrilor hemodinamici.....	55
5.2.3 Protocolul studiului.....	56
5.2.4 Analize statistice.....	56
5.3 Rezultate.....	57
5.3.1 Starea la momentul initial și răspunsul la descreșterea noradrenalinei.....	58
5.3.2 Răspunsul hemodinamic la repleția volemică după descreșterea noradrenalinei.....	62
5.3.3 Impactul intervențiilor hemodinamice asupra cuplajului ventriculo-arterial.....	65
5.4 Discuții.....	65
5.4.1 Limite.....	68

6	Studiul III. Potențialul noilor indici hemodinamici în dezescaladarea hemodinamică: Diureticele precoce ameliorează indexul cardiac și cuplajul ventriculo-arterial în pacienții resuscitați congestivi .....	69
6.1	Raționamentul și obiectivele studiului .....	69
6.2	Materiale și metode .....	70
6.2.1	Pacienți și etică .....	70
6.2.2	Protocolul studiului .....	70
6.2.3	Măsurătorile hemodinamice.....	71
6.2.4	Analize statistice .....	71
6.3	Rezultate.....	72
6.3.1	Statusul inițial .....	72
6.3.2	Efectele hemodinamice ale depleției .....	76
6.3.3	Corelația dintre modificările indexului cardiac și variabilele de la momentul inițial.....	77
6.4	Discuții .....	78
6.4.1	Relevanța clinică și perspective .....	80
6.4.2	Limitele studiului .....	80
7	Studiul IV. Noi indici ecografici și ghidarea tratamentului diuretic: evaluarea Doppler a venei porte și a venelor renale prezice răspunsul volemic adecvat la administrarea de diuretic la pacienții de terapie intensivă.....	82
7.1	Raționamentul și obiectivele studiului .....	82
7.2	Materiale și Metode.....	83
7.2.1	Pacienți și etică .....	83
7.2.2	Măsurătorile ecografice .....	84
7.2.3	Măsurătorile Doppler portale, hepatice și renale .....	84
7.2.4	Scoruri și definiții .....	85
7.2.5	Protocolul de studiu .....	86
7.2.6	Analize statistice .....	86
7.3	Rezultate.....	87
7.3.1	Caracteristicile coortei .....	87
7.3.2	Comparații între pacienții cu și fără răspuns clinic pozitiv la depleția volemică indusă de diuretic.....	89
7.3.3	Evaluarea relației dintre parametrii de flux venos portal și renal, scorul VEXUS și răspunsul clinic pozitiv la depleția volemică indusă de diuretic.....	94
7.4	Discuții .....	96
7.4.1	Limitele studiului .....	99

8	Studiul V. Rolul evaluării ecografice venoase femurale : fluxul venos femural pulsatil în evaluare Doppler este asociat cu congestia la pacienții de terapie intensivă.....	100
8.1	Raționamentul și obiectivele studiului .....	100
8.2	Materiale și metode .....	101
8.2.1	Pacienți și etică .....	101
8.2.2	Măsurători ecografice .....	102
8.2.3	Protocolul studiului.....	102
8.2.4	Colectarea datelor .....	103
8.2.5	Analizele statistice .....	104
8.3	Rezultate.....	104
8.3.1	Caracteristicile pacienților .....	104
8.3.2	Determinanții unui flux venos femural pulsatil .....	108
8.4	Discuții .....	110
8.4.1	Limitele studiului .....	111
9	Contribuții personale și concluzii .....	113
	Bibliografie .....	117

# 1 Introducere

Pacientul spitalizat în terapie intensivă trebuie să beneficieze de un demers terapeutic multidimensional, dar și de o monitorizare complexă (1-2). Toate tratamentele cu viză hemodinamică ce se pot administra la pacientul critic, au și efecte indezirabile potențial grave (3). Din acest motiv, trebuie identificați cu atenție pacienții ce pot beneficia de o anumită intervenție terapeutică (4). Metodele de monitorizare hemodinamică ar trebui să poată răspunde cât mai fidel acestei întrebări.

Obiectivul general al acestei lucrări este explorarea și evaluarea unor noi parametri hemodinamici de interes în monitorizarea hemodinamică a pacientului critic. Acest demers de cercetare se va baza pe metode de evaluare hemodinamică minim sau non-invazive (ecocardiografia) pentru a limita impactul iatrogen asupra pacienților deja în stare critică. Interesul clinic ar fi descrierea unor parametri relativ simpli de utilizat în practica de zi cu zi.

Pe lângă abordarea tradițională cardio-centrică, alți parametri de energetică circulatorie (conceptul integrativ al cuplajului ventriculo-arterial) sau de circulație venoasă ar putea prezenta un interes, prin explorarea unor noi modele și paradigme hemodinamice din cardiologie sau medicina sportivă. Acest lucru ar putea contribui la o mai bună selectare a pacienților care ar beneficia de avantajele tratamentului hemodinamic, fiind evitate efectele indezirabile ale acestuia (ex. congestia venoasă).

Un obiectiv al acestei lucrări este și individualizarea momentelor temporale adecvate pentru utilizarea acestor parametri, studiile concentrându-se în mod tradițional pe faza acută de tratament hemodinamic. Faza de deescaladare hemodinamică este mai puțin studiată, nefiind certă posibilitatea extrapolării datelor din faza acută. Sevrăjul suportului inotrop-vasopresor, inițierea și continuarea tratamentului diuretic în vederea depleției volemice necesită atenție și monitorizare. De asemenea, identificarea precoce a pacienților la care s-ar putea iniția deescaladarea hemodinamică ar putea reduce durata de spitalizare în terapie intensivă (sevrăj vasopresor mai rapid, recuperare accelerată, ieșire din terapie intensive mai precoce).

## 2 Partea generală

### 2.1 Probleme și perspective în monitorizarea hemodinamică a pacientului critic

Abordarea actuală din practica medicinei intensive merge spre reducerea utilizării manevrelor și dispozitivelor invazive și în direcția simplificării managementului pacienților (5). Există o preferință pentru o abordare dinamică și multimodală (6-7). Metoda gold-standard istorică, reprezentată de cateterul arterial pulmonar – Swan-Ganz, a ieșit gradual din uz ultimul deceniu din cauza complicațiilor asociate și chiar a unei suspectate creșteri a mortalității (8-9). În același timp, ultrasonografia generală și ecocardiografia transtoracică și transesofagiană au dobândit un rol din ce în ce mai important în cazul pacientului critic (10). Interesul este dat de rolul diagnostic, de caracterul puțin invaziv, dar și de posibilitatea evaluării în dinamică a mijloacelor terapeutice : titrarea administrării fluidelor intravenoase, introducerea vasopresorilor și sau a inotropilor, fiind o metoda complementară față de alte dispozitive (10-11).

Tratamentele hemodinamice nu sunt lipsite de efecte inddezirabile. Utilizarea medicației inotrope și vasopresoare poate fi asociată cu apariția aritmiilor sau disfuncției microcirculatorii, fiind recomandat a se utiliza cu prudență, cu scop precis și durată bine definită (3). Și administrarea excesivă de fluide intravenoase poate duce la congestie, disfuncție respiratorie și este un factor cunoscut de prognostic negativ și de mortalitate (12). De asemenea, diureticele deși nu pot fi utilizate liberal la pacientul cu instabilitate hemodinamică, ar avea un beneficiu dacă se introduc cât mai precoce la pacienții cu exces volemic (13).

Trebuie spus că a crescut interesul științific în ultimii ani privind diagnosticarea și tratamentul hipervolemiei și congestiei la pacienții critici (14-15). Congestia venoasă și hipervolemia sunt factori importanți cu impact asupra morbi-mortalității în terapie intensivă (16-17), dar diagnosticul rămâne unul dificil. Dacă există numeroase date privind gestiunea acută a șocului, faza de deescaladare terapeutică hemodinamică este mult mai puțin studiată și începe să fie din ce în ce mai mult discutată (18-19). Deși se consideră că intervențiile terapeutice hemodinamice trebuie administrate în mod titrat, pe durata de timp minim necesară, nu este cunoscut cu exactitate momentul în care se poate trece la fenomenul invers, în special în ceea ce privește inițierea depleției (20).

Mai mulți parametri eco(cardio)grafici, studiați în medicina sportivă sau la pacienții cardiologici, ar putea prezenta interes în optimizarea evaluării hemodinamice a pacientului critic, atât în faza acută, cât și în cea de dezesescaladare (6),(21-22).

## **2.2 Utilitatea clinică a determinării și monitorizării cuplajului ventriculo-arterial la pacientul de anestezie-terapie intensivă (23)**

În cadrul acestor parametri de interes, un loc aparte îl are cuplajul ventriculo-arterial, studiat în cardiologie de peste 30 de ani. Cuplajul ventriculo-arterial este un concept fiziologic ce presupune că pompa cardiacă și sistemul arterial funcționează într-un mod integrat. Cuplajul ventriculo-arterial este descris de relația presiune-volum dintre ventriculul stâng și sistemul vascular arterial (24-25). Cordul și arterele se adaptează reciproc pe parcursul ciclului cardiac pentru a optimiza debitul cardiac, performanța și eficiența cardiacă (23).

Cuplajul ventriculo-arterial este definit ca raportul a două elastațe, elastața arterială ( $E_A$ ) și elastața ventriculară ( $E_V$ ) (23)(Cuplajul ventriculo-arterial =  $E_A/E_V$ ).  $E_V$  este caracteristică funcției cardiace (contractilității și morfologiei cardiace), în mod independent de presarcină și postsarcină și poate fi derivată din curba ventriculară presiune-volum (26).  $E_A$  reprezintă un parametru cumulativ al întregului sistem arterial, o reprezentare a funcției arteriale, care poate fi asimilată încărcării arteriale nete, caracterizată de rezistența periferică totală, impedanța specifică și intervalele de timp sistolic și diastolic (26-27). Pentru cordul uman, valoarea normală a  $E_V$  este  $2.3 \pm 1$  mmHg.ml<sup>-1</sup>, a  $E_A$  de  $2.2 \pm 0.8$  mmHg.ml<sup>-1</sup>, iar valoarea medie a raportului  $E_A/E_V$  este de  $1 \pm 0.36$  (23). Echilibrul energetic al funcției cardiovasculare este optim atunci când raportul  $E_A/E_V$  este 1, iar eficiența cardiacă maximă este atunci când raportul  $E_A/E_V$  are valoarea 0.5 (28). O alterare a acestui raport este atât un indicator de severitate cât și un predictor independent de prognostic în bolile cardiovasculare (29).

Mai multe metode neinvazive au fost propuse și validate comparativ cu metoda invazivă standard, făcând disponibilă evaluarea cuplajului ventriculo-arterial în clinica de zi cu zi (30). Câteva studii au sugerat deja potențialul monitorizării cuplajului ventriculo-arterial în faza acută a insuficienței circulatorii (23),(31-32).



### 3 Partea specială

#### 3.1 Studiul I. Noi indici ecografici în selecția pacienților și titrarea intervențiilor hemodinamice: rolul evaluării desincronizării electromecanice în insuficiența circulatorie acută și relația cu cuplajul ventriculo-arterial (33)

Dintre determinanții cuplajului ventriculo-arterial, Ev se corelează strâns cu diferența timp și perioade din ciclul cardiac (34). O corelație între intervalele de timp cardiace și indicatorii de funcție sistolică a fost documentată la pacienții admiși în terapie intensivă cardiovasculară (35). Un alt indicator de eficiență de timp a cordului (indicator indirect de eficiență electromecanică), care se corelează cu performanța cardiacă, este și timpul total izovolumetric (t-TIV) (36). Creșterea t-TIV este predictivă pentru apariția unor evenimente cardiace ulterioare chirurgiei cardiace (37), iar reducerea t-TIV a dus la creșterea debitului cardiac și la ameliorarea energeticii cordului (38-39). Un t-TIV mai mare de 12 s/min a fost considerat drept ineficiență electromecanică sistolică (desincronizare intraventriculară) (35). Cu toate acestea, rolul clinic al desincronizării intraventriculare nu este cunoscut la pacienții de terapie intensivă polivalentă, chiar dacă ar putea avea un interes terapeutic (38).

Acest lucru deschide o nișă interesantă de cercetare în direcția relației dintre cuplajul ventriculo-arterial și cuplajul electromecanic, o paradigmă paralelă în cercetarea hemodinamică, subiect care nu a mai fost studiat la pacienții de terapie intensivă. Obiectivul principal al acestui studiu a fost investigarea relației dintre desincronizarea electromecanică și insuficiența circulatorie acută, în funcție de tratamentul hemodinamic administrat. Obiectivul secundar a fost evaluarea relației dintre cuplajul electromecanic și cuplajul ventriculo-arterial.

##### 3.1.1 Metode

Acest studiu a reprezentat o analiză retrospectivă a unei baze de date colectate prospectiv dintr-o secție de terapie intensivă cardiovasculară. Au fost incluși pacienți adulți cu instabilitate hemodinamică pentru care medicul ATI a decis administrarea unui tratament hemodinamic (fluid intravenos, infuzie de noradrenalină sau dobutamină). Criteriile de excludere au fost: ecogenicitate scăzută, prezența unui pacemaker, bloc de ramură, fibrilație atrială permanentă, valvulopatie moderată sau severă, și disfuncția cardiacă dreaptă.

Au fost colectate date hemodinamice (inclusiv ecocardiografice) înainte și după tratament. A fost analizată relația dintre desincronizarea electromecanică (definită ca t-TIV >

12 s) și parametrii hemodinamici din insuficiența circulatorie acută înainte și după tratament (inclusiv cuplajul ventriculo-arterial determinat prin metoda Chen (34)). T-TIV a fost calculat folosind formula  $t\text{-TIV} = 60 - (t\text{-TE} + t\text{-TU})$ , unde t-TE este timpul total de ejecție, iar t-TU este timpul total de umplere (36)

### 3.1.2 Rezultate

54 de pacienți au fost incluși în studiu. Vârsta medie a fost de  $66 \pm 12$  ani, predominant bărbați (78%), scorul mediu de gravitate SAPS II la admisie de  $42 \pm 14$ . Durata mediană de spitalizare în terapie intensivă a fost de 3 [2-6] zile, iar rata de mortalitate a fost de 6/54 (11.1%). Cel mai frecvent tip de intervenție chirurgicală a fost chirurgia valvulară (52%), urmată de chirurgie de bypass aorto-coronarian (19%). Aproximativ 43% dintre pacienți au primit repleție volemică, 37% noradrenalină, iar 20% dobutamină.

39 (72%) din cei 54 de pacienți au avut un t-TIV peste 12 s, fiind clasificați ca având desincronizare intraventriculară. Rezultatele analizelor de regresie logistică nu au găsit o asocieră între datele demografice sau hemodinamice inițiale, tipul de insuficiență circulatorie (hipovolemie, vasoplegie, cardiogenică) și desincronizarea intraventriculară.

Pacienții cu desincronizare intraventriculară la momentul inițial și-au ameliorat t-TIV de la  $18 \pm 4$  s la  $14 \pm 6$  s,  $p = 0.001$ ,  $E_v$  de la 1.1 (0.72-1.52) la 1.33 (0.84-1.67) mmHg mL<sup>-1</sup>,  $p = 0.001$  și cuplajul ventriculo-arterial de la 2 (1.67-2.59) la 1.80 (1.40-2.21),  $p = 0.001$ . În contrast, pacienții fără desincronizare intraventriculară la momentul inițial au înregistrat o creștere a t-TIV după tratamentul hemodinamic, fără modificarea semnificativ statistică a celorlalți parametri. Tipul de tratament hemodinamic nu a arătat niciun efect asupra modificărilor t-TIV ( $p = 0.906$ ).

### 3.2 Studiul II. Dificultăți în dezesaladarea hemodinamică: hipotensiunea arterială după descreșterea dozei de noradrenalină în șocul septic nu este asociată cu dependența de presarcină și nu trebuie tratată cu repleție volemică (40)

Din cauză că noradrenalina acționează pe două tipuri de receptori, alfa și beta adrenergici, poate modula mai multe componente ale echilibrului cardiovascular: întoarcerea venoasă, presarcina cardiacă, inotropismul și post-sarcina arterială (41). Din cauza acestor efecte, corolarul intuitiv, dar încă incomplet demonstrat, ar fi că reducerea dozei de noradrenalină în timpul dezesaladării ar duce la scăderea întoarcerii venoase și a presarcinei

cardiace, deci și a debitului cardiac (42-43). Fiindcă insuficiența circulatorie acută se asociază frecvent cu alterarea presarcinei și a tonusului vasomotor și pentru că noradrenalina poate avea efecte similar repleției volemice (prin venoconstricție), clinicienii pot decide să administreze hazardat fluide pentru a sevră noradrenalina în scopul de a ameliora sau grăbi acest proces. Obiectivul principal al acestui studiu a fost să evalueze asocierea dintre dependența de presarcină preexistentă și scăderea presiunii arteriale după sevrajul noradrenalinei.

### 3.2.1 Metode

Acest studiu prospectiv observațional a inclus pacienți adulți diagnosticați cu șoc septic și tratați cu perfuzie continuă de noradrenalină, pentru care medicul curant a decis scăderea dozei de noradrenalină, monitorizați cu un dispozitiv tip PiCCO®. Pacienții tratați cu adrenalină și/sau dobutamină, pacienții cu aritmii și hipertensiune intra-abdominală au fost excluși.

Pacienții incluși au fost evaluați hemodinamic în 3 etape consecutive: (i) la momentul inițial; (ii) după reducerea cu  $0.04 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  a dozei de noradrenalină; pacienții au fost clasificați ca responsivi dacă au înregistrat o scădere de peste 10% a PAM după scăderea dozei de noradrenalină. (iii) al treilea set de măsurători a fost efectuat după realizarea repleției volemice cu 500 ml soluție salină administrat intravenos pe o perioadă de 10 minute; pacienții au fost clasificați ca responsivi dacă au înregistrat o creștere de peste 10% a PAM.

### 3.2.2 Rezultate

Au fost incluși 45 de pacienți. Mediana de vârstă a fost de 67 [60-78] ani, 36% de gen feminin, iar scorul SAPS II la admisie a avut mediana de 55 [45-63]. La evaluarea hemodinamică de la momentul inițial, 6/45 (13%) pacienți au avut un test PLR (passive leg raising) pozitiv (dependență re presarcină). Nu a fost găsită o asociere semnificativă statistic între testul PLR inițial pozitiv și responsivitatea presională după sevrajul noradrenalinei ( $p=1.0$ ). Cu o AUC 0.42 (95% CI 0.25-0.59,  $p=0.395$ ), variația volumului-bătaie la efectuarea PLR nu a demonstrat o capacitate adecvată de predicție a răspunsului presional înregistrat după sevrajul noradrenalinei.

Prevalența PLR pozitiv nu a fost diferită între cele 2 subgrupuri de pacienți responsivi și ne-responsivi (14% versus 13%,  $p=1$ ) după administrarea de fluid IV. Responsivitatea în presiune arterială după scăderea dozei de noradrenalină nu a fost asociată cu responsivitatea în presiune arterială după repleția volemică (14 (40%) versus 8 pacienți (23%),  $p=0.211$ ).

Valorile cuplajului ventriculo-arterial (determinat PiCCO<sup>®</sup>) nu au fost diferite în mod semnificativ statistic între responsivi și ne-responsivi nici la momentul inițial (3.39 [2.99-4.75] versus 4.19 [3.42-5.69], p=0.197), nici după reducerea dozei de noradrenalină (3.49 [3.00-4.65] versus 4.07 [3.47-5.36], p=0.252), nici după repleție volemică (3.15 [2.71-4.6] versus 3.93 [3.4-5.6], p=0.145).

### **3.3 Studiul III. Potențialul noilor indici hemodinamici în dezesescaladarea hemodinamică: diureticele precoce ameliorează indexul cardiac și cuplajul ventriculo-arterial în pacienții resuscitați congestivi**

Congestia venoasă se tratează în mod obișnuit cu diuretice, fiind o parte importantă în faza de dezesescaladare terapeutică în terapie intensivă (12). Câteva studii clinice au demonstrat beneficiul depleției volemice la pacienții ventilați mecanic, dar au exclus pacienții sub tratament vasopresor sau în faza acută inițială a șocului (13),(44). În practica clinică, administrarea foarte precoce de diuretice nu este o decizie simplă, ținând cont de riscurile de instabilizare hemodinamică și afectare a funcției renale (45). Este nevoie de mai multe date despre efectele macro- și microcirculatorii ale depleției volemice la pacienții congestivi în terapie intensivă, mai ales în fazele inițiale ale dezesescaladării terapeutice.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost să descrie efectele hemodinamice ale depleției volemice (indexul cardiac și cuplajul ventriculo-arterial) cu tratament diuretic în faza de stabilizare a șocului circulator acut la pacienți de terapie intensivă.

#### **3.3.1 Metode**

Acest studiu reprezintă o analiză post-hoc a unei baze de date colectată prospectiv dintr-o secție de terapie intensivă cardiovasculară dintr-un spital universitar. Criteriile de includere au fost: pacienți consecutivi, adulți, pentru care medical curant a decis administrarea de diuretic de ansă. Indicația pentru administrarea diureticului a fost la latitudinea medicului curant (semne clinice de hipervolemie, congestie, oligurie în context de bilanț hidric pozitiv). În secția de terapie intensivă în care au fost colectate datele, tratamentul diuretic este standardizat în acord cu ghidurile internaționale (46). Criteriile de excludere au fost: tratament diuretic administrat în terapie intensivă înainte de includerea în studiu, aritmie permanentă, epurare extra-renală, pacient cu instabilitate hemodinamică (variația presiunii arteriale >10% în ciuda tratamentului hemodinamic și/sau necesitatea de creștere suportul

hemodinamic), date ecocardiografice incomplete. Pacienții au fost evaluați clinic și hemodinamic imediat înainte de momentul introducerii tratamentului diuretic (momentul inițial – baseline) și 24 de ore mai târziu. Pacienții cu PVC mai mare de 12 mmHg au fost clasificați ca fiind congestivi (17).

### 3.3.2 Rezultate

70 de pacienți au fost incluși în acest studiu, având o mediană a vârstei de 71 [63-76] ani, un scor de gravitate la admisie SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) de 46 [33-58], dintre care 43/70 (61%) au fost bărbați. 26/70 (37%) pacienți au fost admiși în terapie intensivă din cauze ne-chirurgicale. Durata mediană de spitalizare în terapie intensivă înainte de administrarea diureticului a fost de 2 [1-3] zile.

La momentul inițial, 51/70 (73%) pacienți au fost clasificați ca fiind congestivi. 19 pacienți congestivi (27%) și 4 pacienți ne-congestivi (21%) se regăseau sub tratament cu noradrenalină. Doza de noradrenalină a fost de 0.13 [0.06-0.31] mcg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> în grupul congestiv și, respectiv, de 0.09 [0.03-0.33] mcg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> în grupul ne-congestiv (p=0.596).

După diuretic, indexul cardiac a crescut în grupul congestiv de la 2.5 ± 0.8 L min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup> la 2.7 ± 0.8 L min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>, p=0.042), dar nu și grupul de pacienți ne-congestivi (de la 2.7 ± 0.8 L min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup> la momentul inițial la 2.7 ± 0.7 L min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>, p=0.968). O scădere a valorii lactatului arterial a fost observată în grupul congestiv (de la 2.1 ± 2 mmol L<sup>-1</sup> la 1.3 ± 0.6 mmol L<sup>-1</sup>, p=<0.001), dar nu și în grupul ne-congestiv (1.2 ± 0. mmol L<sup>-1</sup> vs 1.1 ± 0.4 mmol L<sup>-1</sup>, p= 0.444). Tratamentul diuretic a fost asociat și cu ameliorarea cuplajului ventricul-arterial față de valorile inițiale în grupul de pacienți congestivi (de la 1.92 ± 1.5 la 1.69 ± 1, p=0.031), fără efecte semnificative pentru celălalt grup (1.28 ± 0.8 vs 1.23 ± 0.6, p=0.937).

### 3.4 Studiul IV. Noi indici ecografici și ghidarea tratamentului diuretic: evaluarea Doppler a venei porte și a venelor renale prezice răspunsul volemic adecvat la administrarea de diuretic la pacienții de terapie intensivă (47)

Monitorizarea tratamentului diuretic este dificilă în practică, deoarece răspunsul natriuretic la o doză test de diuretic, sugerată în literatură, nu poate prezice de fiecare dată în mod adecvat decongestia din cauza variabilității intra- și interindividuală (48). Dintre noii parametri propuși în studii, indicele de pulsatilitate portală ar fi cel mai promițător, fiind asociat cu congestia venoasă și hipervolemia (49). Studii de caz au sugerat asocierea dintre

indicele de pulsilitate portală și impedanța venoasă renală și răspunsul clinic la depleția volemică indusă de diuretice (50). Totuși, nu există studii în terapie intensivă despre utilitatea indicelui de pulsilitate portală în identificarea pacienților care vor răspunde la depleția volemică la administrarea de diuretic. Obiectivul principal al acestui studiu a fost evaluarea abilității indicelui de pulsilitate portală de a detecta un răspuns adecvat la depleția volemică indusă de diuretic

### **3.4.1 Metode**

Am realizat un studiu prospectiv, observațional, monocentric într-o secție de terapie intensivă cardiovasculară medico-chirurgicală. Au fost incluși în mod consecutiv pacienți a, cu semne clinice de adulți, cu hipervolemie, fără dependență de presarcină (PLR negativ), pentru care medicul intensivist a decis să introducă un tratament cu furosemid pentru câteva zile. Criteriile de excludere au fost: tratamentul cu diuretic în terapie intensivă în perioada imediat premergătoare includerii în studiu, fibrilația atrială permanentă, epurarea extra-renală, șocul nestabilizat hemodinamic. Pacienți au fost evaluați imediat înainte de tratamentul diuretic, după 2 ore, după 24 de ore și în ultima zi de terapie intensivă. Indicele de pulsilitate portală a fost determinat prin evaluare PW Doppler a venei porte la nivelul hilului hepatic (51).

Luând în considerare literatura publicată, a fost construit un scor de congestie bazat pe mai indicatori clinici și paraclinici de congestie (52-54). Depleția volemică sub diuretic a fost considerată adecvată dacă scorul de congestie a scăzut sub 3 la sfârșitul studiului, în cazul pacienților cu congestie clinică semnificativă la momentul inițial (54).

### **3.4.2 Rezultate**

81 de pacienți au fost incluși. În această cohortă de studiu, vârsta medie a fost de  $68 \pm 11$  ani, 51 (63%) bărbați, scorul mediu SAPS II a fost  $46 \pm 18$ . 43 (53%) pacienți au avut un scor de congestie inițial  $\geq 3$ . 34 de pacienți (42%) au avut un răspuns adecvat la diuretic. Parametrii ecocardiografici de cord stâng și drept au fost similari între cele două grupuri de răspuns.

Indicele de pulsilitate portală la momentul inițial a demonstrat o foarte bună capacitate de a prezice răspunsul adecvat la tratamentul diuretic (AUC = 0.80, 95 %CI 0.70-0.92,  $p = 0.001$ ). În analiza de regresie logistică multivariată, indicele de pulsilitate portală (OR= 20.9, 95%CI 2.8-158.9,  $p=0.003$ ), indexul cardiac (OR= 6.9, 95%CI 17-28.5) și

pattern-ul impedanței venoase renale (OR=6.3, 95%CI 2.2-18.2) au fost parametrii asociați statistic semnificativ cu răspunsul adecvat la diuretic.

### **3.5 Studiul V. Rolul evaluării ecografice venoase femurale: fluxul venos femural pulsatil în evaluare Doppler este asociat cu congestia la pacienții de terapie intensivă**

Diagnosticul congestiei venoase este dificil la pacienții de terapie intensivă din cauza semnelor fals pozitive. Studii recente de caz au observat un pattern pulsatil al fluxului venos femural în insuficiența ventriculară dreaptă (55), la pacienți cu ARDS sever (56), dar și în contexte nepatologice (57). Aceste observații sugerează că pulsatilitatea fluxului venos femural poate fi asociată cu congestia venoasă în cazul insuficienței cardiace și interacțiunilor cardio-respiratorii problematice la pacienții critici. Până în acest moment, niciun studiu nu a evaluat asocierea dintre pulsatilitatea fluxului venos femural și variabilele cardio-respiratorii la pacienții de terapie intensivă. Un flux venos femural pulsatil ar putea fi un indicator independent de congestie venoasă. Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea asocierii dintre pattern-ul pulsatil al fluxului venos femural și indicatorii ecografici de congestie venoasă.

#### **3.5.1 Metode**

Studiul a avut un design retrospectiv, fiind analizată o bază de date ecografice cuprinzând trei secții de terapie intensivă medico-chirurgicală. Au fost incluși pacienți care au fost evaluați ecografic la mai multe momente de timp pe parcursul spitalizării în terapie intensivă: la momentul inițial (primele 24 de ore de la admisia în terapie intensivă), și/sau zilnic pe parcursul spitalizării în terapie intensivă (ziua 1, ziua 2, ziua 5 și/sau în ultimele 24 de ore înaintea ieșirii din terapie intensivă). Vena femurală comună a fost evaluată Doppler la nivelul trigonului femural, folosind un transductor cu frecvență înaltă (5–13 MHz) în modul vascular. Fluxul venos a fost considerat pulsatil atunci când a prezentat creștere și descreștere ciclice retrograde, în mod invers corelat cu ciclul cardiac (58).

#### **3.5.2 Rezultate**

Au fost incluși 108 pacienți care au beneficiat de un număr total de 400 de evaluări ecografice, adică o medie de  $3.7 \pm 1$  evaluări ecografice pentru fiecare pacient pe parcursul spitalizării în terapie intensivă. Un flux venos femural pulsatil a fost observat la cel puțin un moment de timp la for 79/108 (73%) dintre pacienți.

Analiza de regresie logistică multivariată cu efecte mixte a demonstrat o asociere între fluxul venos femural pulsatil și indicele de masă corporală (OR 0.91, 95%CI 0.85-0.96,  $p=0.002$ ), diametrul venei face inferioare (OR 2.35, 95%CI 1.18-4.66,  $p=0.014$ ), pulsatilitatea venoasă portală (OR 2.3, 95%CI 1.2-4.4,  $p=0.012$ ), și pulsatilitatea venoasă renală (OR 4.02, 95%CI 2.01-8.03,  $p<0.001$ ).

### **3.6 Concluzii și contribuții personale**

Studiul I regăsește pentru prima oară o legătura între pacienții cu desincronizare intraventriculară (timp total izovolumetric prelungit, un indicator al ineficienței cuplajului electromecanic) și cei cu decuplare ventriculo-arterială, determinate ecografic. Rezultatele acestui studiu sugerează că pacienții cu desincronizare intraventriculară și cu afectarea cuplajului ventriculo-arterial ar putea beneficia în mod specific de administrarea unui tratament hemodinamic (administrare de volum intravenos, suport vasopresor sau inotrop).

Studiul II se concentrează asupra particularităților hemodinamice ale fazei de deescaladare hemodinamică (sevrăjului suportului vasopresor). În mod contra-intuitiv, nu s-a regăsit o asociere între hipotensiunea indusă de scăderea dozei de noradrenalină și dependența de presarcină prealabilă. De asemenea, administrarea de fluide intravenoase la pacienții hipotensivi după scăderea dozei de noradrenalină nu a dus la creșterea presiunii arteriale. În mod inedit, acest studiu sugerează folosirea cu prudență în faza de deescaladare hemodinamică a parametrilor hemodinamici validați în special în faza acută și furnizează date importante împotriva administrării liberale de fluide intravenoase în acest context.

Studiul III analizează răspunsul hemodinamic la pacienți cărora li s-a administrat tratament diuretic precoce în faza de deescaladare terapeutică (dintre care unii încă sub suport vasopresor și cu valori anormale de lactat arterial). Pacienții congestivi au înregistrat un răspuns hemodinamic marcat spre normalizarea parametrilor hemodinamici, inclusiv a cuplajului ventriculo-arterial, indiferent de prezența sau nu a suportului vasopresor. Rezultatele sugerează că în cazul unor pacienți selectați, inițierea deescaladării hemodinamice ar putea fi inițiată chiar mai devreme decât se credea.

Studiul IV prezintă date originale în favoarea indicelui de pulsatilitate portală în prezicerea răspunsului pozitiv la depleția volemică în faza de deescaladare terapeutică,



comparativ cu alți indici eco(cardio)grafici. Rezultatele sugerează că indicele de pulsilitate portală ar putea fi utilizat cu succes în ghidarea tratamentului diuretic.

Studiul V arată importanța asociere dintre congestia venoasă și un pattern venos femural pulsatil, pentru prima oară la o populație generală de pacienți de terapie intensivă. Rezultatele acestui studiu sugerează că evaluarea ecografică a venei femurale ar putea fi utilă în diagnosticul congestiei venoase.

Rezultatele acestei teze exemplifică în mod variat importanța deosebită a evaluării ecografice în monitorizarea hemodinamică a pacientului de terapie intensivă. Evaluarea circulației venoase periferice și splahnice, cuantificarea integrativă a relației dintre cord și sistemul arterial (prin determinarea cuplajului ventriculo-arterial) pot fi utile în scopul identificării pacienților congestivi și pentru ghidarea tratamentului decongestiv diuretic sau a altor tratamente hemodinamice, utilitate demonstrată și prin rezultatele acestei teze.

#### **Lista articolelor publicate în cadrul cercetării doctorale:**

1. Guinot PG, **Andrei S\***, Longrois D. Ventriculo-arterial coupling: from physiological concept to clinical application in perioperative care and ICU. *European Journal of Anaesthesiology and Intensive Care* April 2022 - Volume 1 - Issue 2 - p e004  
<https://doi.org/10.1097/EA9.0000000000000004>
2. **Andrei S\***, Popescu BA, Caruso V, Nguyen M, Bouhemad B, Guinot PG. Role of Electromechanical Dyssynchrony Assessment During Acute Circulatory Failure and Its Relation to Ventriculo-Arterial Coupling. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 21 June 2022 | <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.907891>
3. **Andrei S\***, Nguyen M, Abou-Arab O, Bouhemad B, Guinot PG. Arterial Hypotension Following Norepinephrine Decrease in Septic Shock Patients Is Not Related to Preload Dependence: A Prospective, Observational Cohort Study. *Frontiers in Medicine*, 22 February 2022 Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.818386>
4. Guinot PG, Bahr PA, **Andrei S\*<sup>1</sup>**, Popescu BA, Caruso V, Mertes PM, Berthoud V, Nguyen M, Bouhemad B. Doppler study of portal vein and renal venous velocity predict the appropriate fluid response to diuretic in ICU: a prospective observational echocardiographic evaluation. *Crit Care*. 2022 Oct 5;26(1):305.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-022-04180-0>

### **Alte articole în curs de publicare în legătura cu tema tezei de doctorat :**

1. **Andrei S\***, Bahr PA, Berthoud V, Popescu BA, Nguyen M, Bouhemad B, Guinot PG. Diuretics depletion improves cardiac output and ventriculo-arterial coupling in congestive resuscitated ICU patients – soumis
2. **Andrei S\***, Bahr PA, Alissant M, Saccu M, Berthoud V, Nguyen M, Martin A, Popescu BA, Bouhemad B, Guinot PG. Pulsatile femoral vein Doppler flow is associated with congestion in general ICU patients: an observational study – soumis
3. **Andrei S\***, Bahr PA, Nguyen M, Bouhemad B, Guinot PG. Systemic venous congestion assessed by ultrasound is not associated with acute kidney injury in a general ICU cohort: a prospective multicentric study – soumis

\*autor corespondent

<sup>1</sup> contribuție egală cu primul autor

### **Bibliografie selectivă**

1. Aseni P, Orsenigo S, Storti E, Pulici M, Arlati S. Current concepts of perioperative monitoring in high-risk surgical patients: a review. *Patient Saf Surg.* 2019;13:32.
2. Michard F, Biais M, Lobo SM, Futier E. Perioperative hemodynamic management 4.0. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Jun;33(2):247–55.
3. Guinot PG, Martin A, Berthoud V, Voizeux P, Bartamian L, Santangelo E, et al. Vasopressor-Sparing Strategies in Patients with Shock: A Scoping-Review and an Evidence-Based Strategy Proposition. *J Clin Med.* 2021 Jul 18;10(14):3164.
4. De Backer D, Aissaoui N, Cecconi M, Chew MS, Denault A, Hajjar L, et al. How can assessing hemodynamics help to assess volume status? *Intensive Care Med.* 2022 Aug 10;
5. Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Less or more hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care.* 2018 Aug;24(4):309–15.
6. Benes J, Giglio M, Brienza N, Michard F. The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2014 Oct 28;18(5):584.
7. Messina A, Romano SM, Ozdemirkan A, Persona P, Tarquini R, Cammarota G, et al. Multivariable haemodynamic approach to predict the fluid challenge response: A multicentre cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2021 Jan;38(1):22–31.
8. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, Gajera M, Cavanaugh SK, Brampton W, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD003408.

9. Cooper AS. Pulmonary Artery Catheters for Adult Patients in Intensive Care. *Critical Care Nurse*. 2016 Apr 1;36(2):80–2.
10. Vieillard-Baron A, Millington SJ, Sanfilippo F, Chew M, Diaz-Gomez J, McLean A, et al. A decade of progress in critical care echocardiography: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019 Jun;45(6):770–88.
11. Cemaj S, Visenio MR, Sheppard OO, Johnson DW, Bauman ZM. Ultrasound and Other Advanced Hemodynamic Monitoring Techniques in the Intensive Care Unit. *Surg Clin North Am*. 2022 Feb;102(1):37–52.
12. Claire-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol*. 2016 Aug 2;17:109.
13. Cinotti R, Lascarrou JB, Azais MA, Colin G, Quenot JP, Mahé PJ, et al. Diuretics decrease fluid balance in patients on invasive mechanical ventilation: the randomized-controlled single blind, IRIHS study. *Crit Care*. 2021 Mar 10;25:98.
14. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistrain BR. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med*. 1990 Jul;18(7):728–33.
15. Miller WL. Fluid Volume Overload and Congestion in Heart Failure: Time to Reconsider Pathophysiology and How Volume Is Assessed. *Circ Heart Fail*. 2016 Aug;9(8):e002922.
16. Okazaki K, Fu Q, Martini ER, Shook R, Conner C, Zhang R, et al. Vasoconstriction during venous congestion: effects of venoarteriolar response, myogenic reflexes, and hemodynamics of changing perfusion pressure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2005 Nov;289(5):R1354–9.
17. Vellinga NA, Ince C, Boerma EC. Elevated central venous pressure is associated with impairment of microcirculatory blood flow in sepsis: a hypothesis generating post hoc analysis. *BMC Anesthesiology*. 2013 Aug 7;13(1):17.
18. Bissell BD, Donaldson JC, Morris PE, Neyra JA. A narrative review of pharmacologic de-resuscitation in the critically ill. *J Crit Care*. 2020 Oct;59:156–62.
19. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018 May 22;8(1):66.
20. Vincent JL, Pinsky MR. We should avoid the term “fluid overload”. *Crit Care*. 2018 Sep 11;22:214.
21. Vignon P, Repessé X, Bégot E, Léger J, Jacob C, Bouferrache K, et al. Comparison of Echocardiographic Indices Used to Predict Fluid Responsiveness in Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr 15;195(8):1022–32.
22. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chassé M, Desjardins G, et al. Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018 Oct 2;7(19):e009961.

23. Guinot PG, **Andrei S**, Longrois D. Ventriculo-arterial coupling: from physiological concept to clinical application in peri-operative care and ICUs. *European Journal of Anaesthesiology and Intensive Care*. 2022 Apr;1(2):e004.
24. Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM. End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol*. 1977 Nov;40(5):748–53.
25. Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL. Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng*. 1984;12(2):163–89.
26. Chantler PD. Arterial Ventricular Uncoupling With Age and Disease and Recoupling With Exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 2017 Apr;45(2):70–9.
27. Magder S. The meaning of blood pressure. *Crit Care*. 2018 Oct 11;22(1):257.
28. Chirinos JA. Ventricular-arterial coupling: Invasive and non-invasive assessment. *Artery Res*. 2013 Mar;7(1).
29. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 24;62(13):1165–72.
30. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2019 Apr;21(4):402–24.
31. **Andrei S**, Nguyen M, Longrois D, Popescu BA, Bouhemad B, Guinot PG. Ventriculo-Arterial Coupling Is Associated With Oxygen Consumption and Tissue Perfusion in Acute Circulatory Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:842554.
32. Zhou X, Zhang Y, Pan J, Wang Y, Wang H, Xu Z, et al. Optimizing left ventricular-arterial coupling during the initial resuscitation in septic shock - a pilot prospective randomized study. *BMC Anesthesiol*. 2022 Jan 21;22(1):31.
33. **Andrei S**, Popescu BA, Caruso V, Nguyen M, Bouhemad B, Guinot PG. Role of Electromechanical Dyssynchrony Assessment During Acute Circulatory Failure and Its Relation to Ventriculo-Arterial Coupling. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:907891.
34. Chen CH, Fetics B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, Ding PA, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):2028–34.
35. Tavazzi G, Dammassa V, Corradi F, Klersy C, Patel B, Pires AB, et al. Correlation Between Echocardiographic and Hemodynamic Variables in Cardiothoracic Intensive Care Unit. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020 May 1;34(5):1263–9.
36. Duncan AM, Francis DP, Henein MY, Gibson DG. Limitation of cardiac output by total isovolumic time during pharmacologic stress in patients with dilated cardiomyopathy:

- Activation-mediated effects of leftbundle branch block and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Jan 1;41(1):121–8.
37. Bajraktari G, Duncan A, Pepper J, Henein M. Prolonged total isovolumic time predicts cardiac events following coronary artery bypass surgery. *Eur J Echocardiogr*. 2008 Nov;9(6):779–83.
  38. Tavazzi G, Kontogeorgis A, Bergsland NP, Price S. Resolution of Cardiogenic Shock Using Echocardiography-Guided Pacing Optimization in Intensive Care: A Case Series. *Crit Care Med*. 2016 Aug;44(8):e755-761.
  39. Tavazzi G, Kontogeorgis A, Guarracino F, Bergsland N, Martinez-Naharro A, Pepper J, et al. Heart Rate Modification of Cardiac Output Following Cardiac Surgery: The Importance of Cardiac Time Intervals\*. *Critical Care Medicine*. 2017 Aug 1;45(8):e782–8.
  40. **Andrei S**, Nguyen M, Abou-Arab O, Bouhemad B, Guinot PG. Arterial Hypotension Following Norepinephrine Decrease in Septic Shock Patients Is Not Related to Preload Dependence: A Prospective, Observational Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:818386.
  41. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015 May;20(3):249–60.
  42. Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Crit Care Med*. 2011 Apr;39(4):689–94.
  43. He H, Yuan S, Long Y, Liu D, Zhou X, Ince C. Effect of norepinephrine challenge on cardiovascular determinants assessed using a mathematical model in septic shock: a physiological study. *Ann Transl Med*. 2021 Apr;9(7):561.
  44. Hua Z, Xin D, Xiaoting W, Dawei L. High Central Venous Pressure and Right Ventricle Size Are Related to Non-decreased Left Ventricle Stroke Volume After Negative Fluid Balance in Critically Ill Patients: A Single Prospective Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:715099.
  45. McCoy IE, Chertow GM, Chang TIH. Patterns of diuretic use in the intensive care unit. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217911.
  46. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 Feb;21(2):137–55.
  47. Guinot PG, Bahr PA, **Andrei S**, Popescu BA, Caruso V, Mertes PM, et al. Doppler study of portal vein and renal venous velocity predict the appropriate fluid response to diuretic in ICU: a prospective observational echocardiographic evaluation. *Crit Care*. 2022 Oct 5;26(1):305.

48. Kenig A, Kolben Y, Asleh R, Amir O, Ilan Y. Improving Diuretic Response in Heart Failure by Implementing a Patient-Tailored Variability and Chronotherapy-Guided Algorithm. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:695547.
49. Abou-Arab O, Beyls C, Moussa MD, Huette P, Beaudelot E, Guilbart M, et al. Portal Vein Pulsatility Index as a Potential Risk of Venous Congestion Assessed by Magnetic Resonance Imaging: A Prospective Study on Healthy Volunteers. *Front Physiol.* 2022 Apr 29;13:811286.
50. Argaiz ER, Rola P, Gamba G. Dynamic Changes in Portal Vein Flow during Decongestion in Patients with Heart Failure and Cardio-Renal Syndrome: A POCUS Case Series. *Cardiorenal Med.* 2021;11(1):59–66.
51. Huette P, Guinot PG, Haye G, Moussa MD, Beyls C, Guilbart M, et al. Portal Vein Pulsatility as a Dynamic Marker of Venous Congestion Following Cardiac Surgery: An Interventional Study Using Positive End-Expiratory Pressure. *J Clin Med.* 2021 Dec 12;10(24):5810.
52. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(11):835–43.
53. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012 Apr;38(4):577–91.
54. Caravaca Pérez P, Nuche J, Morán Fernández L, Lora D, Blázquez-Bermejo Z, López-Azor JC, et al. Potential Role of Natriuretic Response to Furosemide Stress Test During Acute Heart Failure. *Circulation: Heart Failure.* 2021 Jun;14(6):e008166.
55. Denault AY, Aldred MP, Hammoud A, Zeng YH, Beaubien-Souligny W, Couture EJ, et al. Doppler Interrogation of the Femoral Vein in the Critically Ill Patient: The Fastest Potential Acoustic Window to Diagnose Right Ventricular Dysfunction? *Critical Care Explorations.* 2020 Oct;2(10):e0209.
56. Malinowska A, Arslani K, Zellweger N, Gebhard C, Beaubien-Souligny W, Calderone A, et al. Femoral and popliteal venous Doppler during prone and supine position in COVID-19 patients: a potential diagnostic tool to detect abnormal right ventricular function. *Can J Anaesth.* 2021;68(5):737–9.
57. Schroedter WB, White JM, Garcia AR, Ellis ME. Presence of Lower-Extremity Venous Pulsatility is not always the Result of Cardiac Dysfunction. *Journal for Vascular Ultrasound.* 2014 Jun 1;38(2):71–5.
58. Kim ES, Sharma AM, Scissons R, Dawson D, Eberhardt RT, Gerhard-Herman M, et al. Interpretation of peripheral arterial and venous Doppler waveforms: A consensus statement from the Society for Vascular Medicine and Society for Vascular Ultrasound. *Vasc Med.* 2020 Oct;25(5):484–506.