



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
CURSO DE MEDICINA**

**BIANCA CRISTINA MANGABEIRA RODRIGUES ALEXANDRINO**

**EFEITO NA MORTALIDADE DO USO DE VASOPRESSORES NO MANEJO  
DO CHOQUE HEMORRÁGICO NO TRAUMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR - BA  
2024**

**BIANCA CRISTINA MANGABEIRA RODRIGUES ALEXANDRINO**

**EFEITO NA MORTALIDADE DO USO DE VASOPRESSORES NO MANEJO  
DO CHOQUE HEMORRÁGICO NO TRAUMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação no quarto ano. Orientadora: Dra. Ana Celia Diniz Cabral Barbosa Romeo.

**SALVADOR  
2024**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha mãe Márcia Cristina Mangabeira Rodrigues Alexandrino por estar ao meu lado em todos os momentos e por me ensinar a cada dia que todos os sonhos são possíveis. Agradeço ao meu pai Josias da Cruz Alexandrino por todo o apoio e por ser o meu exemplo de resiliência.

À minha família, sobretudo a minha vó Margarida Maria Mangabeira Rodrigues e a minha dinda Samara Jeanne Mangabeira Rodrigues por todo o incentivo durante a minha formação e por serem exemplos de força para mim.

Às minhas amigas por todo carinho e por celebrarem ao meu lado cada conquista.

Ao meu namorado Enzo Galeffi Rodrigues por me incentivar durante esse período e sempre acreditar no meu potencial.

Também agradeço à minha professora de metodologia da pesquisa Alcina Andrade, que me guiou de forma brilhante durante toda a realização deste trabalho.

Por fim, um agradecimento especial para a minha orientadora Dra. Ana Celia Diniz Cabral Barbosa Romeo por todo o suporte fornecido durante a confecção deste trabalho e por ser uma inspiração para mim no âmbito acadêmico e profissional. Foi uma verdadeira realização ser orientada por uma profissional de excelência e que possuo profunda admiração.

## RESUMO

**Introdução:** O choque hemorrágico é caracterizado pela perda significativa do volume sanguíneo ocasionando oferta inadequada de oxigênio para as células do corpo, sendo a principal causa de morte no trauma. O uso de drogas vasopressoras pode ser considerado em casos de hipotensão severa refratária à ressuscitação volêmica. **Objetivo:** Avaliar o efeito na mortalidade do uso de vasopressores no manejo do choque hemorrágico decorrente de trauma. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, com base no protocolo Prisma 2020. Foram feitas buscas sistemáticas na base de dados PubMed, Plataforma CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane Library, Scielo e pesquisa manual. Foram incluídos estudos observacionais publicados nos últimos 10 anos em inglês e português, que avaliaram o efeito na mortalidade do uso de drogas vasopressoras, como noradrenalina e vasopressina, no manejo de pacientes com choque hemorrágico decorrente de trauma. Foi utilizada a Iniciativa STROBE como método de avaliação da qualidade metodológica dos artigos, sendo incluídos artigos com uma pontuação mínima de 70%. **Resultados:** dos 1073 artigos encontrados, 5 se encaixaram nos critérios de inclusão. Os estudos são dos países: Estados Unidos da América, França e Japão. Os artigos analisaram em relação aos participantes: idade, sexo, mecanismo do trauma, sinais vitais, Injury Severity Score (ISS), Escala de Coma de Glasgow (ECG), uso de fluídos endovenosos (EV), transfusão sanguínea, ativação do protocolo de transfusão maciça (PTM), uso de droga vasoativa e mortalidade na emergência, em 24 horas e durante a internação. **Conclusão:** Com base nos resultados da presente revisão, foi possível concluir que o uso de drogas vasopressoras no choque hemorrágico decorrente de trauma pode ter associação com a diminuição da mortalidade em 24 horas e aumento dos óbitos durante a internação hospitalar. A partir disso, faz-se necessária a produção e análise de mais estudos prospectivos, com padronização rigorosa, acerca do tema com a finalidade de esclarecer os potenciais benefícios e malefícios do uso dos vasopressores e o seu efeito na mortalidade.

**Palavras-chave:** Choque hemorrágico, Vasopressor, Trauma, Mortalidade

## ABSTRACT

**Background:** Hemorrhagic shock is characterized by severe blood loss that leads to inadequate oxygen delivery at the cellular level and is the main cause of death in trauma. Vasopressors may be useful in cases of severe hypotension after poor response to fluid expansion. **Objective:** To evaluate the effect on mortality of vasopressor use in traumatic hemorrhagic shock patients. **Methods:** This is a systematic review based on the Prisma 2020 protocol. Systematic searches were conducted in the PubMed database, CAPES Platform, Virtual Health Library (VHL), Cochrane Library, Scielo, and manual search. Observational studies published in the last 10 years in English and Portuguese, evaluating the effect on mortality of vasopressor use, such as norepinephrine and vasopressin, in traumatic hemorrhagic shock patients, were included. The STROBE Initiative was used as a method for assessing the quality of the articles, with studies scoring at least 70% included. **Results:** Of the 1073 articles found, 5 met the inclusion requirements. The studies are from the United States of America, France, and Japan. The articles analyzed participants age, sex, trauma mechanism, vital signs, Injury Severity Score (ISS), Glasgow Coma Scale (GCS), use of intravenous fluids (IV), blood transfusion, activation of the massive transfusion protocol (MTP), vasopressor use and mortality in the emergency department, within 24 hours and during hospitalization. **Conclusion:** Based on the results of this review, the administration of vasopressors in traumatic hemorrhagic shock patients may be associated with decreased mortality within 24 hours, but can also be associated with increased mortality in-hospital. Therefore, further prospective studies are warranted to clarify the potential benefits and risks of vasopressor use and its effect on mortality.

**Keywords:** Hemorrhagic Shock, Vasopressor, Trauma, Mortality

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>2 OBJETIVO.....</b>	<b>9</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>16</b>
<b>5.1 Desenho do estudo .....</b>	<b>16</b>
<b>5.2 Estratégia de busca.....</b>	<b>16</b>
<b>5.3 Critérios de inclusão e exclusão.....</b>	<b>16</b>
<b>5.4 Identificação e seleção de estudos.....</b>	<b>17</b>
<b>5.5 Extração de dados.....</b>	<b>17</b>
<b>5.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados .....</b>	<b>17</b>
<b>5.7 Aspectos éticos .....</b>	<b>18</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>35</b>
<b>ANEXO A – Checklist Prisma.....</b>	<b>39</b>
<b>ANEXO B - Avaliação da qualidade dos estudos selecionados com base nos itens essenciais da iniciativa STROBE .....</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os traumas decorrentes de eventos externos estão entre as principais causas de morte entre adolescentes e adultos jovens de 10 a 24 anos no mundo, ocasionando mais de 1,35 milhão de mortes por acidentes de trânsito por ano(1,2). Nesse ínterim, no Brasil, o trauma por acidentes de trânsito é a primeira causa de morte entre crianças de 5 a 9 anos e a segunda entre adolescentes e adultos de 10 a 39 anos. Enquanto nos EUA, é a primeira causa de morte entre crianças e adolescentes de 5 a 19 anos(3).

Sob essa ótica, apesar dos jovens entre 18 e 24 anos constituírem o grupo de maior risco, a mortalidade por acidentes de trânsito está aumentando entre as pessoas com mais de 75 anos em diversos países(4). Outrossim, é importante ressaltar que a causa mais prevalente de óbito no trauma é a hemorragia, que ocasiona disfunção de múltiplos órgãos e parada cardiorrespiratória(5).

Sob essa perspectiva, quando o indivíduo se encontra em hemorragia é possível que, a depender da gravidade, ocorra uma hipoperfusão tecidual devido ao desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio das células para o metabolismo aeróbico, caracterizando um quadro de choque hemorrágico(6). O estado de hipóxia prolongado resulta em acúmulo de ácido láctico, fosfatos inorgânicos e radicais de oxigênio e na liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs), que iniciam uma resposta inflamatória(7). Esse desequilíbrio hemodinâmico causa danos e morte no nível celular, enquanto no nível tecidual resulta em hipovolemia e vasoconstrição nos órgãos e tecidos periféricos, como o fígado, o intestino e o tecido muscular esquelético(6,7).

Diante disso, é fundamental o rápido reconhecimento da ocorrência de um choque hemorrágico a fim de reverter o quadro de forma eficiente. O tratamento inclui a hemostasia do sangramento, ressuscitação hemostática e hipotensão permissiva, com o objetivo de reverter a “tétrade letal” ou “diamante letal” que envolve coagulopatia, hipotermia, hipocalcemia e acidose(7–10). Ademais, a administração

de vasopressores, como norepinefrina e vasopressina, ocorre em casos de hipotensão acentuada, com o objetivo de elevar a pressão arterial através do mecanismo de vasoconstrição (11).

Dessa forma, os vasopressores são capazes de manter um nível de pressão arterial adequada sem precisar expor o paciente a grandes volumes de cristalóide intravenoso(12). No entanto, o mecanismo de vasoconstrição pode piorar a perfusão periférica e orgânica, apesar dos valores elevados de pressão arterial(12). Além disso, o uso dessas drogas pode causar o aumento do trabalho cardíaco e da demanda de oxigênio(13). Por esse motivo, os vasopressores são usados, na maioria dos serviços de saúde, em pacientes vulneráveis à hipotensão ou que não estão sustentando uma pressão arterial adequada apesar da infusão de fluidos inicial(12,14). Todavia, os dados existentes na literatura mostram que o risco de mortalidade entre pacientes com choque hemorrágico que receberam vasopressor e aqueles que não receberam não é estatisticamente significativo, tornando necessário explorar plenamente os benefícios do uso das drogas vasoativas, o momento ideal para a administração e o seu efeito na mortalidade dos pacientes, visto que a incidência de traumas é significativa no Brasil e no mundo, atingindo milhares de pessoas anualmente, sendo a hemorragia grave a principal consequência, podendo levar ao óbito(15). Neste sentido, vê-se a importância do aprofundamento no estudo do esclarecimento acerca dos benefícios do uso dos vasopressores a fim de tornar o manejo do choque hemorrágico mais eficaz, ajudar os serviços de saúde na oferta de informação acerca dos recursos necessários para o manejo do choque hemorrágico, enriquecer os dados na literatura sobre o tema e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes, garantindo o aprimoramento das condutas médicas nestas situações.

## **2 OBJETIVO**

Avaliar o efeito na mortalidade do uso de vasopressores no manejo do choque hemorrágico decorrente de trauma.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

O choque é caracterizado como uma anormalidade do sistema circulatório que resulta em uma inadequada perfusão e oxigenação dos órgãos e tecidos(16). Nesse sentido, existem quatro categorias principais de acordo com a fisiopatologia de cada choque, sendo eles o choque hipovolêmico, relacionado à perda de sangue e/ou fluídos, o choque cardiogênico, caracterizado por um distúrbio cardíaco primário, o choque obstrutivo, causado por uma obstrução mecânica do fluxo sanguíneo e o choque distributivo, caracterizado por uma vasodilatação periférica acentuada(17–19).

O choque hemorrágico é um tipo de choque hipovolêmico em que há uma perda significativa do volume sanguíneo, levando a uma oferta inadequada de oxigênio para as células do corpo(7). Dessa forma, esse quadro resulta em hipovolemia, instabilidade hemodinâmica, danos de órgãos e tecidos e até em um desfecho fatal a depender da gravidade da hemorragia e do manejo do paciente em choque(20).

Nesse contexto, é possível afirmar que os traumas relacionados ao choque hemorrágico causam cerca de 1,5 milhão de mortes no mundo e mais de 60 000 mortes nos Estados Unidos anualmente, representando um significativo problema global(7,20). Considerando que o trauma é uma significativa causa de morte em todo o mundo, que as mortes mais evitáveis são devido à hemorragia precoce não controlada e que a hemorragia é a causa mais comum de choque em pacientes politraumatizados, vê-se a importância do manejo correto e eficaz do choque hemorrágico desde o atendimento pré-hospitalar até o tratamento definitivo(16,21).

Os danos causados no organismo durante o choque hemorrágico são devido à oferta inadequada de oxigênio para as células, o que leva à mudança para o metabolismo anaeróbico. Assim, ácido láctico, fosfatos inorgânicos e radicais livres começam a se acumular e a partir disso ocorre a liberação de DAMPs (padrões moleculares associados a danos), que vão estimular a resposta inflamatória do organismo(7). Como uma forma de compensar o volume sanguíneo perdido, ocorre o aumento da frequência cardíaca e da contratilidade a fim de manter o débito

cardíaco do paciente, além da vasoconstrição periférica para preservar o aporte sanguíneo de órgãos vitais como o coração e o cérebro(6).

Visto isso, de acordo com o Advanced Trauma Life Support (ATLS), os efeitos fisiológicos da hemorragia podem ser divididos em 4 classificações, a depender da gravidade do sangramento. A primeira classe é caracterizada pela perda de aproximadamente 15% do volume sanguíneo, em que não há alteração significativa nos sinais vitais ou no nível de consciência, podendo ter um déficit de base de 0 até -2 mEq/L, e em 24 horas os mecanismos compensatórios do organismo são capazes de restaurar a volemia. A segunda se caracteriza por uma perda cerca de 15 a 30% de volume sanguíneo, podendo apresentar aumento da frequência cardíaca, diminuição da pressão de pulso, um déficit de base de -2 a -6 mEq/L e requer ressuscitação com cristalóide. A terceira classe de hemorragia ocorre quando há uma perda de sangue entre 31 e 40% do volume total e o paciente irá cursar com aumento da frequência cardíaca, hipotensão, diminuição da pressão de pulso, taquipneia, diminuição do débito urinário, rebaixamento do nível de consciência, aumento do tempo de enchimento capilar e um déficit de base de -6 a -10 mEq/L e, além da ressuscitação com cristalóide, há necessidade de infusão de hemoderivado. A hemorragia classe 4 ocorre quando há uma perda de mais de 40% do volume sanguíneo, apresentando-se da mesma forma que o paciente com hemorragia classe 3, porém de maneira mais acentuada, com pele fria e pálida e podendo chegar a um déficit de base menor que -10 mEq/L, sendo necessária a transfusão maciça de sangue (16).

O conhecimento acerca dos efeitos fisiopatológicos da perda do volume sanguíneo é necessário para o rápido diagnóstico e manejo do paciente com choque hemorrágico(7,16). Contudo, faz-se essencial se atender aos fatores que podem alterar essa resposta fisiológica, como a idade do paciente, gravidez, estado atlético, o uso de medicação para condições crônicas, o mecanismo de trauma, o tratamento no pré-hospitalar, entre outros fatores. (16,22).

No atendimento pré-hospitalar, após o controle de uma possível hemorragia externa grave e a checagem das vias aéreas e da ventilação do paciente, a presença de outras fontes de sangramento e choque são analisadas, considerando que a perda

do volume sanguíneo é a causa mais frequente de choque no paciente politraumatizado, todo choque em um cenário de trauma é considerado hemorrágico até que se prove o contrário(22). Dessa forma, a prioridade é buscar por fontes externas de sangramento e controlá-las o mais rápido possível, através de torniquetes, compressão direta, curativos compressivos ou imobilização de membros a depender do tipo de lesão(22). Na ausência de hemorragia externa, é preciso buscar por sinais de hemorragia interna e realizar o transporte rápido até o centro de trauma mais adequado, uma vez que o tratamento definitivo da hemorragia interna não é uma prática no cenário pré-hospitalar(22).

Nessa perspectiva, a infusão de fluídos aquecidos faz parte do manejo do choque no atendimento pré-hospitalar com o objetivo de melhorar a pré-carga e a saída cardíaca, mantendo a pressão arterial do paciente estável, porém abaixo do normal, caracterizando a hipotensão permissiva(8,22). Nesse sentido, busca-se um equilíbrio entre a quantidade de fluído infundido e o aumento da pressão arterial, devido ao risco de novos sangramentos quando a ressuscitação não é hipotensiva(8,22). Contudo, não é indicada para os pacientes com trauma cranioencefálico devido à diminuição da perfusão cerebral(23). Sendo assim, o lactato de Ringer é a solução cristalóide isotônica mais escolhida para o tratamento inicial do choque hemorrágico, pois a sua composição de eletrólitos é bastante semelhante à do plasma sanguíneo. Com isso, é necessário que os fluídos IV sejam aquecidos a 39°C antes da infusão para prevenir hipotermia(22).

Outrossim, outra terapia no manejo do paciente politraumatizado é a administração do ácido tranexâmico, um medicamento antifibrinolítico que reduz a ocorrência de hemorragia ao inibir a degradação enzimática dos coágulos sanguíneos de fibrina (22,24). Esse medicamento possui uma estrutura semelhante à lisina e inibe a fibrinólise ao inibir a ligação do plasminogênio à fibrina, ajudando a manter e estabilizar o coágulo recém-formado(24). O ideal é que o ácido tranexâmico seja administrado o mais rápido possível, sendo administrado em até 3 horas da ocorrência do trauma, com o objetivo de reduzir o risco de morte. Após as primeiras 3 horas, o uso do ácido tranexâmico pode aumentar a mortalidade dos pacientes(22,24).

O manejo inicial do paciente com choque hemorrágico no cenário hospitalar se baseia em controlar o sangramento e repor o volume sanguíneo perdido(16). Durante o exame físico primário, busca-se as lesões de maior risco à vida através da sequência ABCDE proposta pelo Advanced Trauma Life Support (ATLS), primeiramente estabelecendo uma via aérea pérvia e uma ventilação e oxigenação adequada (16). Em seguida, é necessário procurar as fontes mais prováveis de possíveis sangramentos, no tórax, abdome, pelve e retroperitônio, ossos longos e sangramentos externos. O controle da hemorragia de extremidades é feito através de compressão direta ou, se necessário, torniquete, enquanto na hemorragia advinda de lesões de ossos longos é preciso realizar a imobilização(16,22). Um lençol ou cinta pélvica podem ser utilizados para estabilizar fratura de pelve e realizar a hemostasia. Em casos de hemotórax maciço, o quadro é identificado ao avaliar a ventilação do paciente e tratado na etapa B do exame(16). O sangramento em abdome pode ser identificado no exame físico abdominal e, se necessário, é possível realizar exames como lavado peritoneal diagnóstico (LPD), ultrassom baseado no protocolo FAST (Focused Assessment with Sonography in Trauma) ou tomografia computadorizada para identificar sangramentos em abdome, saco pericárdico e pelve. Contudo, a tomografia é o único exame complementar capaz de identificar hemorragia em retroperitônio(16).

Além do controle da hemorragia, é fundamental obter dois acessos venosos bilaterais e iniciar a infusão de fluídos (6,7,16). É indicado a infusão inicial de um litro de fluído aquecido a 39° para adultos, de preferência lactato de Ringer para pacientes em choque hemorrágico, considerando a quantidade já administrada no ambiente pré-hospitalar(16,22). Dessa forma, vê-se como o paciente responde à ressuscitação volêmica inicial, observando parâmetros como a frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, pressão de pulso e tempo de enchimento capilar, entretanto, o volume de débito urinário é um dos principais indicadores de resposta à ressuscitação volêmica, com a produção ideal de 0,5ml/Kg/h em adultos (16).

Nesse sentido, o paciente pode ter uma resposta rápida, em que apenas com a reanimação inicial há a restauração dos padrões hemodinâmicos e da perfusão e oxigenação tecidual, sem necessidade de infusão adicional de fluídos, entretanto sangue tipado e cruzado deve estar disponível e deve ser feita uma consulta e

avaliação com a cirurgia(16). Ademais, o paciente também pode apresentar uma resposta transitória, em que há uma restauração inicial dos sinais vitais, mas logo depois ocorre uma deterioração da perfusão tecidual, com a diminuição da pressão arterial e elevação da frequência cardíaca, indicando uma perda contínua do volume sanguíneo ou uma reanimação inadequada(16). Esses pacientes possuem indicação de transfusão de sangue tipo específico e hemoderivados e de uma avaliação com a cirurgia para um tratamento definitivo de controle da hemorragia. Já os pacientes que apresentam uma resposta mínima ou nenhuma resposta possuem uma hemorragia severa classe 4 e possuem indicação para o protocolo de transfusão maciça, 10 unidades de sangue nas primeiras 24 horas de admissão ou mais de 4 unidades em uma hora, necessitam de uma avaliação com a cirurgia e de um tratamento definitivo, sendo preciso pensar também em outras causas possíveis de choque, considerando os não hemorrágicos(7,16).

No manejo inicial do choque hemorrágico, pode haver o uso de drogas vasoativas, como os vasopressores, com o objetivo de ajudar a manter uma adequada perfusão tecidual, sendo a norepinefrina a primeira escolha na maioria dos serviços de saúde(11). A norepinefrina é um tipo de neurotransmissor liberado na porção terminal de neurônios simpáticos pós-ganglionares e age diretamente sobre as células inervadas. Também pode agir como hormônio quando produzida pela medula das glândulas adrenais(25). A norepinefrina atua no organismo aumentando a resistência vascular sistêmica a partir da ativação dos receptores alfa-1 e beta-1 adrenérgicos, devido ao mecanismo de vasoconstrição periférica e ao aumento do inotropismo e cronotropismo(11).

Outro vasopressor utilizado é a vasopressina, que eleva a pressão arterial através do mecanismo de vasoconstrição, diminuindo a necessidade de volume infundido e agindo como uma terapia transitória até a intervenção definitiva(12). Com isso, observa-se que a vasopressina é um hormônio sintetizado no hipotálamo e armazenado na hipófise posterior, e a sua secreção depende da osmolaridade do plasma, bem como da pressão arterial e do volume sanguíneo(11). Esse hormônio pode se ligar a receptores V1a, nas células do tecido muscular liso dos vasos causando contração celular, receptores V2, nas células tubulares renais dos ductos coletores aumentando a reabsorção de água e receptores V1b, na hipófise anterior

e no pâncreas estimulando o eixo corticotrópico(26). Dessa maneira, a vasopressina age na arteríola eferente gerando vasoconstrição, aumento da pressão de perfusão renal glomerular, da taxa de filtração glomerular e, conseqüentemente, elevação da pressão arterial sistêmica(11,26).

Apesar da vasopressina ser utilizada no manejo do choque hemorrágico em adição à noradrenalina, o seu efeito na mortalidade dos pacientes ainda é incerto no âmbito científico(12). O uso de vasopressores pode acarretar diversos efeitos adversos graves, como isquemia digital e de órgãos devido à vasoconstrição excessiva, taquicardia e taquiarritmias, hiperglicemia, bradicardia reflexa e lesão renal aguda(27). Contudo, essas medicações também previnem certos eventos adversos agrupados e específicos, como no choque vasodilatador e no novo início de fibrilação atrial, além de diminuir a necessidade de infusão de fluídos para elevar a pressão arterial, o que é benéfico para os paciente vulneráveis à hipotensão, como no trauma cranioencefálico(15).

Ademais, os dados recentes existentes na literatura mostram que não há mudança significativa no risco de mortalidade entres os pacientes em choque hemorrágico que receberam um agonista do receptor de vasopressina e os que não receberam, não havendo dados disponíveis suficientes para outras conclusões(15). Portanto, vê-se a importância de uma investigação plena do efeito na mortalidade do uso dos vasopressores no manejo do choque hemorrágico, com o esclarecimento acerca dos benefícios e malefícios do uso dessa medicação, a fim de melhorar o manejo inicial do choque hemorrágico e os desfechos clínicos dos pacientes.

## **4 METODOLOGIA**

### **5.1 Desenho do estudo**

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. O protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis – PRISMA (Anexo A) será utilizado como guia para a construção da revisão sistemática (26).

### **5.2 Estratégia de busca**

As buscas de literatura foram realizadas no período de março a abril de 2024, nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed, Pubmed Central, Plataforma CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane Library e Scielo, através da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e contrações de descritores. A revisão alcançou publicações escritas em inglês e português. Os termos usados para a busca se relacionaram com à população de interesse e com o desfecho que se desejava estudar: (((((((shock) AND (hemorrhagic)) NOT (septic)) AND (vasopressor)) AND (vasopressin)) AND (norepinephrine) AND (trauma)) AND (mortality). Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão de literatura.

### **5.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos estudos publicados em inglês e português, incluindo estudos observacionais encontrados nas bases de dados, realizados em seres humanos, com idade mínima de 16 anos, que apresentaram choque hemorrágico secundário ao trauma e receberam alguma droga vasopressora além da ressuscitação volêmica, em comparação com pacientes que receberam apenas ressuscitação volêmica ou vasopressor em doses baixas, publicados nos últimos 10 anos.

Foram excluídos estudos sobre choque hemorrágico por causas além do trauma, estudos sobre outros tipos de choque além do hemorrágico, estudos não realizados na sala de emergência, estudos que não abordam o uso de vasopressores, estudos realizados em animais, com metodologia não definida e

com mais de 10 anos de publicação. Também foram excluídos relatos de caso, revisões de literatura, série de casos, comentários e correspondências.

#### **5.4 Identificação e seleção de estudos**

Uma dupla de autores fez a leitura dos títulos separadamente e resumos de cada trabalho pré-selecionado a partir da pesquisa dos bancos de dados eletrônicos, a fim de identificar somente os estudos que preenchiam corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Para, então, realizar a leitura dos textos completos, assegurando os critérios da revisão sistemática. As divergências foram discutidas por ambos os autores, na presença de um terceiro autor, buscando respeitar os critérios de inclusão e exclusão definidos previamente.

#### **5.5 Extração de dados**

A extração de dados foi realizada por dois autores em um formulário de coleta pré-definido. As características de interesse a serem extraídas dos estudos foram: título, autor, desenho do estudo, país, ano e tamanho amostral. Também foram incluídas informações sobre idade, sexo, mecanismo do trauma, sinais vitais, Injury Severity Score (ISS), Escala de Coma de Glasgow (ECG), uso de fluídos endovenosos (EV), transfusão sanguínea, ativação do protocolo de transfusão maciça (PTM) e uso de droga vasoativa. Por fim, foram coletados dados sobre a taxa de mortalidade de cada grupo.

#### **5.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados**

A avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados seguiu os pressupostos da Iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) (Anexo B), a qual se traduz pelo emprego de uma lista de checagem (check list) e que avalia informações que devem estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem estudos observacionais. Para essa revisão foram incluídos os estudos que atenderem no mínimo 70% dos critérios da Iniciativa STROBE.

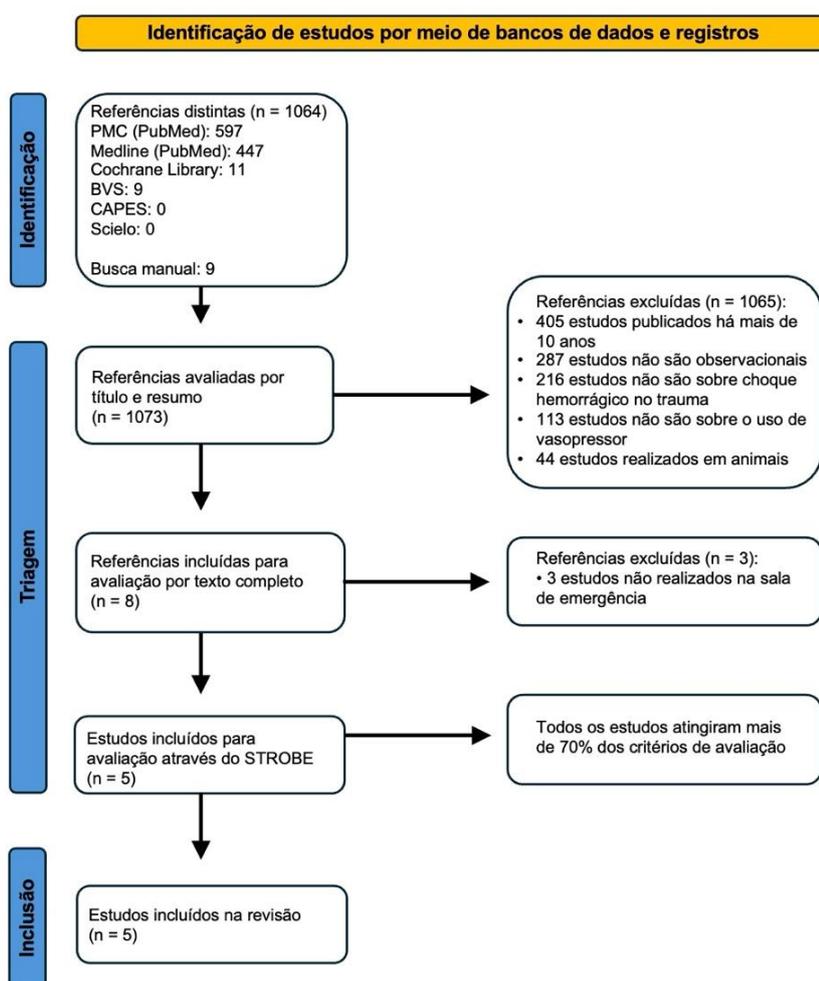
### **5.7 Aspectos éticos**

A aprovação pelo Comitê Ética em Pesquisa foi dispensada por se tratar de uma revisão sistemática de literatura, de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde.

## 5 RESULTADOS

Foram encontradas 1064 referências pela estratégia de busca. Dentre estas, 8 artigos foram selecionados para leitura integral. Destes, 1 estudo foi excluído por conter como foco pacientes de trauma apenas em ambiente pré-hospitalar, 1 estudo envolvia apenas pacientes em unidade de terapia intensiva e 1 estudo tinha como foco o uso de vasopressor em pacientes de trauma apenas no centro cirúrgico. Dessa forma, 5 estudos atingiram os critérios de inclusão e foram incluídos para avaliação da qualidade pelo *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

Figura 1: Fluxograma Prisma para seleção dos estudos



Cada etapa dos artigos foi avaliada com o intuito de verificar se os estudos atenderam e informaram claramente os pontos levados em consideração pelo

STROBE e todos os artigos atingiram pelo menos 70% dos critérios, totalizando 5 artigos incluídos nesta revisão sistemática. (Apêndice A e tabela 1).

**Tabela 1: Dados da origem dos estudos.**

Autores	Ano	País	n	Tipo de estudo	STROBE%
Gauss <i>et al.</i> (28)	2022	Estados Unidos, França	2.164	Coorte retrospectiva	77
Uchida <i>et al.</i> (29)	2020	Japão	40	Coorte retrospectiva	77
Aoki <i>et al.</i> (30)	2018	Japão	596	Coorte retrospectiva	93
Gauss <i>et al.</i> (31)	2018	França	200	Coorte prospectiva	70
Cardinale <i>et al.</i> (32)	2019	França	70	Coorte prospectiva	75

Gauss *et al.*(28) coletaram os dados de três sistemas de registro de trauma diferentes: TraumaBase (França), Trauma System of the Northern French Alps Emergency Network (França) e R Adams Cowley Shock Trauma Center (Estados Unidos). Dessa forma, os resultados foram gerados de acordo com a base de dados em que os participantes estavam alocados. Por esse motivo, não foi possível analisar as características gerais, os dados vitais, a mortalidade e outros fatores de forma comparativa entre os que receberam drogas vasoativas e os que não receberam. Além disso, Uchida *et al.* (29) dividiram os participantes entre sobreviventes e não sobreviventes, de maneira que se conseguiu comparar os dados desses dois grupos e quantos participantes receberam vasopressor de cada um deles. Porém, além da mortalidade, não se conseguiu comparar outros dados em relação aos que receberam vasopressor e os que não receberam.

Ademais, pode-se observar a prevalência de participantes com a média de idade de 60 anos nos estudos Uchida *et al.*(29) e Aoki *et al.*(30), enquanto nos outros estudos a faixa etária dos participantes é menor, entre 30 e 50 anos. Em todos

os estudos há a prevalência de homens entre os participantes. No estudo Cardinale *et al.*(32) e no Gauss *et al.*(31) foi possível observar a maior incidência de trauma contuso em relação ao trauma penetrante, enquanto no estudo Aoki *et al.* 2018 (30) foi visto informações apenas em relação ao trauma contuso (Tabela 2).

**Tabela 2: Características gerais das amostras dos estudos.**

Autor / Ano	n total	Idade (média)	Sexo masculino	Sexo feminino	Trauma contuso	Trauma penetrante
Gauss <i>et al.</i> 2022 (28)	2.164	46	1508 (69,7%)	656	NI	NI
Aoki <i>et al.</i> 2018 (30)	596	60	393 (65,9%)	203	539	NI
Gauss <i>et al.</i> 2018 (31)	200	38.5	132 (66%)	68	178	22
Cardinale <i>et al.</i> 2019 (32)	70	39.5	50 (71,4%)	20	63	7
Uchida <i>et al.</i> 2020 (29)	40	60	22 (55%)	18	NI	NI

Os participantes do estudo Gauss *et al.*(31) apresentaram, em média, valores de pressão arterial sistólica (PAS) menor do que todos os outros estudos, de 36 mmHg. Enquanto nos outros estudos a média de PAS variou entre 70 e 90 mmHg. Além disso, os participantes dos estudos apresentaram uma média de frequência cardíaca (FC) entre 100 e 120 batimentos por minuto (bpm), diferentemente do estudo Gauss *et al.*(28) que obteve uma média menor, de 96 bpm. Os valores de frequência respiratória (FR) só foram informados em Aoki *et al.*(30) e Uchida *et al.* 2020 (29), com uma média de 20 a 30 incursões/minuto. O único estudo que trouxe informações acerca da temperatura corporal dos participantes foi o Uchida *et al.* (29), com uma média de 36°C. A média dos valores de Escala de Coma de Glasgow (ECG) nos estudos Gauss *et al.*(31), Gauss *et al.*(28) e Aoki *et al.*(30) foi similar, variando entre 13 e 14 pontos, enquanto em Uchida *et al.* (29) a média foi de 7 pontos na ECG. Por fim, o Índice de Gravidade da Lesão (ISS) variou entre 25 e 38 pontos entre os estudos, sendo

que os participantes dos estudos Aoki *et al.*(30) e Cardinale *et. al.*(32) apresentaram menor ISS e os participantes do estudo Uchida *et al.* (29) apresentaram uma média maior de ISS (Tabela 3).

**Tabela 3: Dados vitais, escore na Escala de Coma de Glasgow e no Índice de Gravidade da Lesão (ISS) durante a admissão no departamento de emergência.**

Autor / ano	n total	PAS (mmHg) (média)	FC (bpm) (média)	FR (inc/min) (média)	temperatura corporal (°C) (média)	ECG (média)	ISS (média)
Gauss <i>et al.</i> 2022 (28)	2.164	92	96	NI	NI	13.3	29
Aoki <i>et al.</i> 2018 (30)	596	71	107	25	NI	13	25
Gauss <i>et al.</i> 2018 (31)	200	36	110	NI	NI	14	33
Cardinale <i>et al.</i> 2019 (32)	70	80	112	NI	NI	NI	25
Uchida <i>et al.</i> 2020 (29)	40	83	116	29	36	7	38

Legenda: ECG: Escala de Coma de Glasgow. ISS: Injury Severity Score.

Em relação à administração de fluídos endovenosos (EV), o estudo Aoki *et al.*(30) informou que 51 participantes receberam fluídos EV durante o transporte do pré-hospitalar. Os estudos Gauss *et al.*2018 (31) e Uchida *et al.* (29) informaram a média de fluídos EV recebidos por cada participante, sendo respectivamente, 1500ml e 775ml. O estudo Gauss *et al.*(28) revelou que 1640 participantes receberam transfusão de sangue na emergência e que a média de sangue transfundido em 24 horas foi de 8.2 L. Os únicos estudos que trouxeram informações acerca da ativação do protocolo de transfusão maciça foram Gauss *et al.*(28) e Uchida *et al.* (29) (tabela 4).

**Tabela 4: Dados em relação a fluídos EV, à transfusão de sangue e à ativação do Protocolo de Transfusão Maciça.**

Autor / ano	n total	Fluídos EV (média)	Transfusão de sangue (U) (média)	Ativação do PTM
Gauss <i>et al.</i> 2022 (28)	2.164	NI	1640 (n)	543 (n)
Aoki <i>et al.</i> 2018 (30)	596	51 (n)	17	NI
Gauss <i>et al.</i> 2018 (31)	200	1500 ml	NI	NI
Cardinale <i>et al.</i> 2019 (32)	70	1000 ml	NI	NI
Uchida <i>et al.</i> 2020 (29)	40	775 ml	7.485 ml	40 (n)

Legenda: PTM: Protocolo de Transfusão Maciça.

Em relação à mortalidade no hospital entre os participantes do estudo Aoki *et al.*(30), houve 103 óbitos no grupo que recebeu vasopressor (VSP+) e 65 óbitos no grupo que não recebeu (VSP-), já em relação à mortalidade na emergência, houve 10 óbitos no grupo VSP+ e 17 no grupo VSP-. No estudo Uchida *et al.* (29) ocorreram 17 óbitos no grupo VSP+ e 2 óbitos no grupo VSP- em referência à mortalidade no hospital. No estudo Cardinale *et al.*(32) ocorreram 2 óbitos em 24 horas e 5 óbitos no hospital no grupo que recebeu altas doses de norepinefrina (ADNE) e 2 óbitos em 24 horas e 3 óbitos no hospital no grupo que recebeu doses baixas de norepinefrina (BDNE). No estudo Gauss *et al.*(28) os dados foram coletados de três sistemas de registro de trauma diferentes: TraumaBase (França), Trauma System of the Northern French Alps Emergency Network (França) e R Adams Cowley Shock Trauma Center (Estados Unidos). A partir disso, foi possível observar que nenhum paciente do R Adams Cowley Shock Trauma Center (RACSTC) recebeu vasopressor, enquanto no Trauma System of the Northern French Alps Emergency Network (TRENAU) 42,6% dos pacientes receberam vasopressor no atendimento pré-hospitalar e 46% receberam na admissão e no TraumaBase 56,6% dos pacientes receberam vasopressor no atendimento pré-hospitalar e 24,5% receberam na admissão.

Assim sendo, no sistema de registro RACSTC foi observado uma mortalidade de 15,8% em 24 horas e 30,4% durante a internação, sendo que na base de dados TRENAU 16,8% faleceram em 24 horas e 30,2% faleceram durante a internação e no TraumaBase 18,5% faleceram em 24 horas e 38,3% faleceram durante a internação. Por fim, no estudo unicêntrico de Gauss *et al.*(31), não foi informado o número de mortes, mas o estudo apresentou dois gráficos comparando a mortalidade ao longo do tempo entre os grupos com e sem vasopressor, sendo que o primeiro gráfico foi gerado com os dados antes do pareamento pelo escore de propensão e o segundo gráfico foi feito após o pareamento. Diante disso, o segundo gráfico mostrou que não houve significativa diferença na mortalidade durante a internação entre os pacientes que receberam e os que não receberam vasopressor (Tabela 5).

**Tabela 5: Dados em relação à mortalidade no hospital, na emergência, em 24h e uso de vasopressor.**

Autor / ano	n total	VSP+/ADNE	Mortalidade na emergência	Mortalidade em 24h	Mortalidade no hospital
Gauss <i>et al.</i> 2022 (28)	2.164	-	NI	385 (17,8%)	770 (35,6%)
Aoki <i>et al.</i> 2018 (30)	596	298	10 (3,4%)	NI	103 (34,6%)
Gauss <i>et al.</i> 2018 (31)	200	100	NI	NI	NI
Cardinale <i>et al.</i> 2019 (32)	70	35	NI	2 (5,7%)	5 (14,3%)
Uchida <i>et al.</i> 2020 (29)	40	23	NI	NI	17 (74%)

Legenda: ADNE: altas doses de norepinefrina.

Ainda em relação à mortalidade, ao comparar o total de óbitos nos grupos vasopressor positivo e vasopressor negativo, é possível observar que no estudo Aoki *et al.*(30) 38% dos participantes que receberam drogas vasoativas

faleceram, enquanto 27,5% dos pacientes sem vasopressor vieram à óbito. No estudo Cardinale *et al.*(32) foi informado que 20% dos participantes que receberam altas doses de vasopressor faleceram, ao passo que 14,2% dos participantes que receberam doses baixas de vasopressor faleceram. Por fim, no estudo Uchida *et al.* (29) foi visto que a taxa de mortalidade do grupo que recebeu vasopressor foi de 74%, enquanto a taxa de mortalidade do grupo que não recebeu vasopressor foi de 11,7% (Tabela 6).

**Tabela 6: Dados comparando mortalidade e uso de vasopressor.**

Autor / ano	n total	VSP+/ADNE	VSP-/BDNE	Óbitos VSP+/ADNE	Óbitos VSP-/BDNE
Gauss <i>et al.</i> 2022 (28)	2.164	1.498	666	NI	NI
Aoki <i>et al.</i> 2018 (30)	596	298	298	113 (38%)	82 (27,5%)
Gauss <i>et al.</i> 2018 (31)	200	100	100	NI	NI
Cardinale <i>et al.</i> 2019 (32)	70	35	35	7 (20%)	5 (14,2%)
Uchida <i>et al.</i> 2020 (29)	40	23	17	17 (74%)	2 (11,7%)

Legenda: VSP+: vasopressor positivo. VSP-: vasopressor negativo. ADNE: altas doses de norepinefrina. BDNE: baixas doses de norepinefrina.

## 6 DISCUSSÃO

Nesta revisão, viu-se que os estudos que obtiveram seus dados de origem no Japão, Uchida *et al.*(29) e Aoki *et al.*(30), informaram uma média de 60 anos de idade dos participantes e os estudos de Cardinale *et. al.*(32), Gauss *et al.* (31) e Gauss *et al.*(28) obtiveram seus dados na França e nos Estados Unidos e informaram uma média de 38 a 46 anos, que embora seja uma faixa etária mais jovem comparada aos estudos citados anteriormente, também se pode observar parte significativa de participantes com idades mais avançadas. Nessa perspectiva, pode-se observar que outros estudos, a exemplo de Sims *et. al.* (33), Hosomi *et. al* (34) e Hylands *et. al* (35) apresentaram como idade média dos participantes 26, 64 e 49 anos, respectivamente. Os estudos Hosomi *et. al* (34) e Hylands *et. al* (35) informaram uma média de idade similar aos estudos desta revisão e obtiveram seus dados no Japão e no Canadá, enquanto Sims *et. al.* (33), obtiveram seus dados nos Estados Unidos e, diferente de todos os estudos analisados, foi observada uma média de idade consideravelmente mais baixa. Nesse sentido, os traumas decorrentes de acidentes de trânsito são, historicamente, mais frequentes entre a faixa etária dos 18 aos 24 anos de idade, sendo a principal causa de morte entre pessoas de 5 a 29 anos mundialmente(36,37). Entretanto, nos últimos anos, é possível observar um aumento relativo de acidentes de trânsito com pessoas com mais de 75 anos de idade em comparação com a faixa etária mais jovem(37). Esse fenômeno ocorre, sobretudo, em países nos quais a idade média populacional é mais elevada, a exemplo do Japão(36,37).

Outrossim, foi possível observar maior frequência de vítimas de politrauma no sexo masculino entre os participantes de todos os estudos analisados nessa revisão, de maneira que Cardinale *et. al.* (32) informaram a maior frequência de homens, 71,4%, enquanto no estudo Uchida *et al.* (29), foi observada a menor, 55%. Ao analisar outros dados da literatura, vê-se que em Hylands *et. al* (35) 70,2% dos participantes, que foram vítimas politraumatizadas, eram do sexo masculino, da mesma forma que em Sims *et. al.* (33) e Hosomi *et. al* (34) a

frequência do sexo masculino foi de 93% e 65%, respectivamente. Sendo assim, é certo que as mortes por acidentes de trânsito impactam mais a população masculina, de tal sorte que a mortalidade estimada é três vezes maior para os homens em relação às mulheres mundialmente(36). De acordo com a OMS, no Brasil, a violência interpessoal e os acidentes de trânsito estavam entre as dez principais causas de morte do sexo masculino considerando todas as idades, em contraste com as estatísticas do sexo feminino, em que óbito por causas externas não está entre as dez principais causas no ano de 2021(3).

As mortes por causas externas possuem estatísticas significativas no Brasil e no mundo e diante de um evento traumático, as vítimas podem sofrer com diferentes padrões de lesões a depender do mecanismo de trauma (3,16). Nesse sentido, o paciente politraumatizado pode apresentar um trauma contuso/fechado, penetrante e/ou lesões térmicas, sendo uma informação importante para melhor compreensão do estado fisiológico do paciente, das suas possíveis lesões e para escolha do seu tratamento(16). Assim sendo, vê-se que nessa revisão apenas três estudos trouxeram informações acerca do mecanismo do trauma sofrido pelos pacientes, comparando a incidência entre o trauma contuso e o penetrante. Em todos os três estudos que apresentaram essa informação foi possível observar uma frequência maior de trauma contuso entre os participantes, sendo que em Aoki *et al.*(30) e em Cardinale *et. al.*(32) a incidência foi de 90% e em Gauss *et al.*(31) foi de 89%. Ao se analisar outros estudos como Hylands *et. al* (35) e Cohn *et. al.*(38), pode-se observar que a incidência de trauma contuso também foi maior, ocorrendo, respectivamente, em 96,3% e 76,3% dos pacientes de politrauma, sendo compatível com os dados da maioria dos estudos de trauma existentes na literatura. De acordo com a OMS, o trauma penetrante se associa à violência interpessoal e, por esse motivo, é mais frequente nos países em desenvolvimento, já que a abismal desigualdade socioeconômica nessas nações resulta no aumento desse tipo de violência, ao passo que nos países desenvolvidos, pode-se perceber maior frequência do trauma contuso, assim como foi possível observar em todos os estudos citados(39).

Nessa revisão, os estudos informaram que a média da PAS dos participantes foi de 92mmHg em Gauss *et al.*(28), 71mmHg em Aoki *et al.*(30), 36mmHg em

Gauss *et al.*(31), 80mmHg em Cardinale *et. al.*(32) e 83 mmHg em Uchida *et al.* (29). Além disso, vê-se que em Aoki *et al.*(30) a média da PAS dos participantes que receberam vasopressor foi de 72mmHg e daqueles que não receberam foi de 70mmHg. Já em Gauss *et al.*(31), 37% dos participantes que receberam vasopressor apresentaram PAS menor que 85mmHg na admissão, comparado com 35% dos participantes que não receberam. No estudo Cardinale *et. al.*(32) foi observado que 37% dos participantes que receberam doses baixas de vasopressor apresentaram uma PAS menor que 70mmHg, enquanto 20% dos que receberam doses altas de vasopressor apresentaram PAS menor que 70mmHg. Em relação a outros estudos da literatura, foi observado uma média da PAS dos participantes de 97mmHg em Sims *et. al.* (33) e de 109mmHg em Van Haren *et. al.*(40), sendo que em Sims *et. al.* (33) mais da metade dos pacientes com vasopressor apresentaram uma PAS de 99mmHg, ao passo que os participantes sem vasopressor apresentaram uma PAS inferior, de 90mmHg. A partir disso, é possível analisar que todos os estudos informaram níveis baixos de PAS, uma vez que a hipotensão é uma condição esperada em pacientes politraumatizados em choque hemorrágico, contudo não houve um padrão em relação aos participantes que receberam ou não vasopressor, de forma que em alguns estudos os pacientes com vasopressor apresentaram níveis mais elevados de PAS, enquanto em outros ocorreu o contrário.

Os sinais precoces de choque hemorrágico são pele fria, frequência cardíaca e perfusão periférica aumentadas. Esses sinais ocorrem devido aos mecanismos compensatórios do organismo para manter o débito cardíaco apesar da hipovolemia(16). Dessa forma, foi possível avaliar a média da frequência cardíaca dos participantes dos estudos dessa revisão, de tal sorte que em Aoki *et al.*(30) a média dos pacientes que receberam e que não receberam vasopressor foi a mesma de 107bpm, em Gauss *et al.*(31) os pacientes com vasopressor apresentaram uma média de 111bpm e os sem vasopressor de 109bpm e em Cardinale *et. al.*(32) os participantes que receberam doses baixas de vasopressor apresentaram uma média de 109bpm e os que receberam doses altas 115bpm. Em outros estudos como o de Van Haren *et. al.*(40) vê-se que tanto o grupo que recebeu vasopressor, como o grupo que não recebeu apresentaram uma frequência cardíaca média de 98bpm. E em Hosomi *et. al*

(34), no grupo sem vasopressor foi observada a média de frequência cardíaca de 89bpm, enquanto no grupo com vasopressor a média foi de 92bpm. Nesse sentido, a gravidade do choque hemorrágico pode ser avaliada pelos sinais vitais, perfusão periférica, pressão arterial e de pulso, de forma que, em relação à frequência cardíaca, quanto mais elevada, maior a gravidade do choque(7,16). Contudo, não foi possível constatar uma associação entre o uso de vasopressor e o aumento frequência cardíaca a partir dos resultados apresentados.

A Escala de Coma de Glasgow (ECG) é um método clínico que permite avaliar a gravidade do trauma cranioencefálico, sendo que o escore varia de 3 a 15 pontos e uma pontuação menor ou igual a 8 é indicativo de TCE grave, de 9 a 12 moderado e de 13 a 15 leve(16). Nessa revisão, os estudos informaram que a média da ECG dos participantes foi de 13.3 pontos em Gauss *et al.*(28), 13 em Aoki *et al.*(30), 14 em Gauss *et al.*(31) e 7 em Uchida *et al.* (29), de forma que em Aoki *et al.*(30) tanto o grupo vasopressor positivo bem como grupo o vasopressor negativo apresentaram a mesma média de 13 pontos na ECG, assim como permaneceu a mesma nos dois grupos em Gauss *et al.*(31). Outros estudos da literatura, a exemplo do de Van Haren *et. al.*(40), demonstrou que o grupo que recebeu vasopressor apresentou uma média de 14 pontos na ECG e o grupo que não recebeu apresentou uma média de 15 pontos. Já no estudo de Hylands *et. al* (35), a média de pontos na ECG no grupo que recebeu vasopressor foi de 7.8 pontos, enquanto o grupo que não recebeu apresentou 12.7 pontos. Desse modo, é possível observar que o único estudo que apresentou uma variação significativa na ECG entre os grupos foi o de Hylands *et. al* (35), em que o grupo que recebeu vasopressor apresentou um escore menor na ECG.

Sob essa ótica, o “Injury Severity Score” é um método anatômico que permite avaliar a gravidade do paciente politraumatizado e pode variar de 3 a 75 pontos, sendo que um ISS  $\geq$  16 é considerado um ponto crítico e que é associado com um risco de mortalidade de 10%(41,42). Nessa revisão, os estudos informaram que a média do escore ISS dos participantes foi de 29 em Gauss *et al.*(28), 25 em Aoki *et al.*(30), 33 em Gauss *et al.*(31), 25 em Cardinale *et. al.*(32) e 38 em Uchida *et al.* (29). Sendo que em Aoki *et al.*(30), após o pareamento de escore

de propensão, o ISS foi de 25 nos dois grupos, assim como em *Cardinale et al.*(32), já em *Gauss et al.*(31), mesmo após o pareamento, o grupo que recebeu vasopressor apresentou uma média de ISS de 34 e o grupo que não recebeu apresentou uma média de 31.5. Ratificando os resultados dessa revisão, foi observado que no estudo de *Cohn et al.*(38) a média do escore ISS do grupo que recebeu vasopressor foi de 29.9 e do grupo que não foi de 29, em *Hylands et al.* (35) a média também foi maior entre os participantes que receberam vasopressor (ISS 23) em comparação com o grupo que não recebeu (ISS 20) e em *Van Haren et al.*(40), do mesmo modo, o grupo vasopressor positivo apresentou uma média do escore ISS de 25, enquanto o outro grupo teve uma média de 16. Nesse sentido, é possível que uma pontuação maior no escore ISS possa estar associado a uma maior necessidade do uso de vasopressor no trauma, uma vez que o paciente apresenta um risco de mortalidade maior e, provavelmente, um choque hemorrágico mais grave(41–43).

Nessa revisão, em relação à ressuscitação volêmica, transfusão de sangue e ativação do protocolo de transfusão maciça (PTM), foi observado que em *Aoki et al.*(30) 26 participantes do grupo vasopressor positivo e 25 do grupo sem vasopressor receberam fluidos endovenosos, 16 unidades de sangue foram usadas no grupo com vasopressor positivo e 18 unidades foram usadas no outro grupo e esse estudo não apresentou informações sobre ativação do PTM. No estudo de *Gauss et al.*(31) foi informado uma média de 1500ml de administração de fluidos EV no pré-hospitalar entre todos os participantes e em *Gauss et al.*(28) foi observado que 75,7% de todos os participantes necessitaram de transfusão sanguínea na emergência e 25% necessitaram da ativação do PTM. Já no estudo de *Uchida et al.* (29), todos os participantes necessitaram da ativação do PTM. No estudo de *Cardinale et al.*(32), os participantes que receberam baixas doses de vasopressor tiveram uma ressuscitação volêmica em média de 2500 ml de fluidos EV, ao passo que os que receberam altas doses de vasopressor, uma média de 1500 ml de fluidos EV, contudo, o grupo que recebeu baixas doses de vasopressor necessitou uma média de 4 unidades de hemácias enquanto o outro grupo recebeu 6 unidades. Ao analisar outros estudos da literatura, vê-se que em *Hosomi et al.* (34) 48,1% dos participantes do grupo sem vasopressor receberam transfusão sanguínea, ao passo que 44,9% dos participantes do

grupo com vasopressor receberam transfusão. Já em Hylands *et. al* (35) foi informado que a média de fluídos EV administrados no grupo vasopressor negativo foi de 2.305ml, enquanto no grupo vasopressor positivo foi de 2.010ml. Nesse contexto, o uso de fluídos EV, a exemplo dos cristalóides, faz-se necessário em pacientes de trauma com choque hemorrágico, através da estratégia conhecida como hipotensão permissiva, uma vez que a administração excessiva de fluídos pode piorar o sangramento e diluir os fatores de coagulação do paciente, piorando o seu prognóstico(44). Desse modo, quando não é possível atingir um valor de PAS ou pressão arterial média (PAM) minimamente aceitável, é preciso realizar transfusões sanguíneas e administrar vasopressores. A norepinefrina é o vasopressor de primeira escolha no choque hemorrágico, enquanto a vasopressina é a droga de segunda escolha nesse contexto e agentes inotrópicos como a dobutamina são recomendados em casos de disfunção miocárdica(14,44). Alguns estudos relatam a associação do uso de vasopressores, como norepinefrina e vasopressina, com a redução da quantidade de volume de fluídos necessária para atingir um determinado alvo de pressão arterial, assim como se pode observar nos estudos citados, nos quais, de modo geral, os grupos que receberam vasopressor necessitaram de menos volume durante a ressuscitação volêmica(44,45). Contudo, o uso de drogas vasoativas no choque hemorrágico decorrente de trauma pode estar associado com o aumento da mortalidade(43,45).

Sobre o efeito na mortalidade do uso das drogas vasoativas no choque hemorrágico no trauma, tem-se que, nessa revisão, no estudo de Aoki *et al.*(30) 3,4% dos participantes do grupo que receberam vasopressor faleceram na emergência do hospital, enquanto 5,7% dos participantes que não receberam vasopressor faleceram nesse contexto. Já em relação à mortalidade durante a internação, 35% dos pacientes do grupo vasopressor positivo faleceram, ao passo que a mortalidade no outro grupo foi de 22%. Ademais, no estudo de Cardinale *et. al.*(32) 6% dos participantes dos dois grupos faleceram após 24 horas. Já em relação à mortalidade durante a internação, 14% dos pacientes do grupo que recebeu altas doses de vasopressor faleceram, enquanto o grupo que recebeu doses baixas de vasopressor apresentou uma mortalidade de 9%. No estudo de Uchida *et al.* (29) 74% dos participantes que receberam vasopressor

faleceram durante a internação no hospital, enquanto a mortalidade dos pacientes que não receberam vasopressor foi de 11,7%. No estudo de Gauss *et al.*(28) os dados foram coletados de três sistemas de registro de trauma diferentes e foi possível observar que nenhum paciente do R Adams Cowley Shock Trauma Center (RACSTC) recebeu vasopressor, enquanto no Trauma System of the Northern French Alps Emergency Network (TRENAU) 42,6% dos pacientes receberam vasopressor no atendimento pré-hospitalar e 46% receberam na admissão e no TraumaBase 56,6% dos pacientes receberam vasopressor no atendimento pré-hospitalar e 24,5% receberam na admissão. Assim sendo, no sistema de registro RACSTC foi observado uma mortalidade de 15,8% em 24 horas e 30,4% durante a internação, sendo que na base de dados TRENAU 16,8% faleceram em 24 horas e 30,2% faleceram durante a internação e no TraumaBase 18,5% faleceram em 24 horas e 38,3% faleceram durante a internação. Além disso, foi visto a média do ISS variou entre as bases de dados, de forma que no TraumaBase a média foi de 33 pontos entre os pacientes, no TRENAU a média foi de 29 e no RACSTC foi de 27, o que informa que o grupo de pacientes que não recebeu vasopressor e que apresentou menor taxa de mortalidade, também foi o grupo com traumas de menor gravidade. Por fim, no estudo de Gauss *et al.*(31), não foi informado o número de mortes, mas foi visto que a partir de um gráfico comparando a mortalidade ao longo do tempo entre os grupos com e sem vasopressor, não houve diferença significativa na mortalidade durante a internação entre os pacientes dos dois grupos. Ao se comparar resultados dessa revisão com outros estudos, vê-se que em Sims *et al.* (33) 12% dos participantes dos dois grupos faleceram durante a internação, contudo após a análise “Per-Protocolo” a mortalidade dos dois grupos foi informada como “não aplicável”. No estudo de Hosomi *et al.* (34), após o pareamento pelo escore de propensão, 81,87% dos participantes que receberam vasopressor faleceram, ao passo que no grupo que não recebeu vasopressor a mortalidade foi de 56,22% durante a internação. Em relação à mortalidade na emergência do hospital, foi observado que no grupo vasopressor positivo e negativo foi de 8,14% e 2,15% respectivamente. No estudo de Cohn *et al.*(38) o grupo que recebeu vasopressina apresentou uma mortalidade de 13,2% em 24 horas e em 5 dias e de 34,2% em 30 dias, enquanto o grupo controle apresentou uma mortalidade de 22,5% em 24 horas, de 25% em 5 dias e de 27,5% em 30

dias. Diante disso, vê-se que, de modo geral, há uma maior taxa de mortalidade em 24 horas nos grupos vasopressor negativo em relação aos grupos vasopressor positivo, contudo ao analisar a mortalidade durante a internação há um aumento da taxa de mortalidade nos grupos vasopressor positivo em relação aos grupos controle, de forma que o uso de vasopressor é capaz de sustentar um valor de pressão arterial média (PAM) mínima em casos de hipotensão severa e risco de vida, mas pode ter efeitos deletérios a longo prazo(44,45). Desse modo, os pacientes que necessitam de vasopressor, provavelmente, possuem um quadro de maior gravidade, mas diante dos resultados dos estudos que fizeram o pareamento pelo escore de propensão, foi visto que, mesmo ajustando essas variáveis, o efeito na mortalidade do uso de vasopressor em pacientes de trauma com choque hemorrágico não se revelou estatisticamente significativo em alguns desses estudos e em outros foi visto que uso de vasopressor nesse cenário está potencialmente associado com o aumento da mortalidade(28–32).

Por fim, esta revisão apresentou algumas limitações como a insuficiência de artigos que tenham investigado o uso de vasopressor no choque hemorrágico decorrente de trauma e o seu efeito na mortalidade nos últimos dez anos e a ausência de padronização tanto na divisão dos grupos experimental e controle, bem como em relação aos dados de cada grupo nos artigos analisados.

Diante do que foi analisado, vê-se que o uso de drogas vasopressoras no choque hemorrágico decorrente de trauma pode ter associação com o aumento da mortalidade durante a internação hospitalar, embora tenha sido observada uma diminuição da mortalidade em 24 horas nos grupos que receberam vasopressor. Por esse motivo, torna-se necessária a produção e análise de mais estudos prospectivos, com padronização rigorosa, acerca do tema com o objetivo de esclarecer os potenciais benefícios do uso de vasopressores, os seus possíveis riscos e o seu efeito na mortalidade no contexto do trauma.

## **7 CONCLUSÃO**

Com base na análise da presente revisão, observa-se que o uso de drogas vasopressoras no choque hemorrágico decorrente de trauma pode estar associado com a diminuição da mortalidade em 24 horas e aumento dos óbitos durante a internação hospitalar. A partir disso, faz-se necessária a produção e análise de mais estudos prospectivos, com padronização rigorosa, acerca do tema com a finalidade de esclarecer os potenciais benefícios e malefícios do uso dos vasopressores e o seu efeito na mortalidade.

## REFERÊNCIAS

1. Adolescent and young adult health. World Health Organization, 2023.
2. Global Status on Road Safety 2018, World Health Organization.
3. Global health estimates: Leading causes of death. World Health Organization, 2023. .
4. ITF (2022), Road Safety Annual Report 2022, OECD Publishing, Paris.
5. Teixeira PGR, Inaba K, Hadjizacharia P, Brown C, Salim A, Rhee P, et al. Preventable or potentially preventable mortality at a mature trauma center. *J Trauma*. 2007 Dec;63(6):1338–46; discussion 1346-7.
6. Hooper N, Armstrong TJ. Hemorrhagic Shock. 2023.
7. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):370–9.
8. Owattanapanich N, Chittawatnarat K, Benyakorn T, Sirikun J. Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018 Dec 17;26(1):107.
9. Vasudeva M, Mathew JK, Groombridge C, Tee JW, Johnny CS, Maini A, et al. Hypocalcemia in trauma patients: A systematic review. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2021 Feb;90(2):396–402.
10. Kronstedt S, Roberts N, Ditzel R, Elder J, Steen A, Thompson K, et al. Hypocalcemia as a predictor of mortality and transfusion. A scoping review of hypocalcemia in trauma and hemostatic resuscitation. *Transfusion (Paris)*. 2022 Aug 24;62(S1).
11. Fage N, Asfar P, Radermacher P, Demiselle J. Norepinephrine and Vasopressin in Hemorrhagic Shock: A Focus on Renal Hemodynamics. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 17;24(4).
12. Hylands M, Toma A, Beaudoin N, Frenette AJ, D’Aragon F, Belley-Côté É, et al. Early vasopressor use following traumatic injury: a systematic review. *BMJ Open*. 2017 Nov 17;7(11):e017559.
13. Fisher AD, April MD, Cunningham C, Schauer SG. Prehospital Vasopressor Use Is Associated with Worse Mortality in Combat Wounded. *Prehospital emergency care*. 2021;25(2):268–73.
14. Gupta B, Garg N, Ramachandran R. Vasopressors: Do they have any role in hemorrhagic shock? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(1):3–8.
15. Laou E, Papagiannakis N, Papadopoulou A, Choratta T, Sakellakis M, Ippolito M, et al. Effects of Vasopressin Receptor Agonists during the Resuscitation of Hemorrhagic Shock: A Systematic Review and Meta-

- Analysis of Experimental and Clinical Studies. *J Pers Med*. 2023 Jul 16;13(7).
16. ATLS, Advanced Trauma Life Support. 10a Ed, 2018.
  17. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Nov 9;115(45):757–68.
  18. Kosaraju A, Pendela VS, Hai O. Cardiogenic Shock. 2023.
  19. Smith N, Lopez RA, Silberman M. Distributive Shock. 2023.
  20. Du Z, Wang T. A bibliometric analysis of publications on trauma-related hemorrhagic shock from 2012 to 2022: Research landscape and future trends. *Medicine*. 2023 May 19;102(20):e33814.
  21. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of Hemorrhage on Trauma Outcome: An Overview of Epidemiology, Clinical Presentations, and Therapeutic Considerations. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*. 2006 Jun;60(6):S3–11.
  22. PHTLS Atendimento Pré-hospitalizado ao Traumatizado. 9ª ed. Jones & Bartlett Learning, 2020.
  23. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of Hemorrhage on Trauma Outcome: An Overview of Epidemiology, Clinical Presentations, and Therapeutic Considerations. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*. 2006 Jun;60(6):S3–11.
  24. Omori K, Roberts I. Prehospital tranexamic acid for trauma victims. *J Intensive Care*. 2023 Mar 22;11(1):12.
  25. Bleich HL, Moore MJ, Cryer PE. Physiology and Pathophysiology of the Human Sympathoadrenal Neuroendocrine System. *New England Journal of Medicine*. 1980 Aug 21;303(8):436–44.
  26. Demiselle J, Fage N, Radermacher P, Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec 22;10(1):9.
  27. Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med*. 2019 Nov;45(11):1503–17.
  28. Gauss T, Richards JE, Tortù C, Ageron FX, Hamada S, Josse J, et al. Association of Early Norepinephrine Administration with 24-Hour Mortality among Patients with Blunt Trauma and Hemorrhagic Shock. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10).
  29. Uchida K, Nishimura T, Hagawa N, Kaga S, Noda T, Shinyama N, et al. The impact of early administration of vasopressor agents for the resuscitation of severe hemorrhagic shock following blunt trauma. *BMC Emerg Med*. 2020;20(1).

30. Aoki M, Abe T, Saitoh D, Hagiwara S, Oshima K. Use of vasopressor increases the risk of mortality in traumatic hemorrhagic shock: A nationwide cohort study in Japan. *Crit Care Med*. 2018;46(12).
31. Gauss T, Gayat E, Harrois A, Raux M, Follin A, Daban JL, et al. Effect of early use of noradrenaline on in-hospital mortality in haemorrhagic shock after major trauma: a propensity-score analysis. *Br J Anaesth*. 2018;120(6).
32. Cardinale M, Cungi PJ, Esnault P, Nguyen C, Cotte J, Montcriol A, et al. Impact of high-dose norepinephrine during intra-hospital damage control resuscitation of traumatic haemorrhagic shock: A propensity-score analysis. *Injury*. 2020;51(5).
33. Sims CA, Holena D, Kim P, Pascual J, Smith B, Martin N, et al. Effect of Low-Dose Supplementation of Arginine Vasopressin on Need for Blood Product Transfusions in Patients With Trauma and Hemorrhagic Shock. *JAMA Surg*. 2019 Nov 1;154(11):994.
34. Hosomi S, Sobue T, Kitamura T, Hirayama A, Ogura H, Shimazu T. Association between vasopressor use and mortality in patients with severe traumatic brain injury: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Acute Medicine & Surgery*. 2021 Jan 17;8(1).
35. Hylands M, Godbout MP, Mayer SK, Fraser WD, Vanasse A, Leclair MA, et al. Vasopressor use following traumatic injury – A single center retrospective study. *PLoS One*. 2017 Apr 27;12(4):e0176587.
36. Global status report on road safety 2023. 2023.
37. Road Safety Annual Report 2023. 2023 Dec.
38. Cohn SM, McCarthy J, Stewart RM, Jonas RB, Dent DL, Michalek JE. Impact of Low-dose Vasopressin on Trauma Outcome: Prospective Randomized Study. *World J Surg*. 2011 Feb 14;35(2):430–9.
39. OMS. <https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/policy-documents/guideline/PRT-GBV-19-04-GUIDELINE-2017-prt-Referencial-Tecnico-Violencia-Interpessoal-Abordagem-Diagnostico-e-Intervencao-nos-Servicos-de-Saude.pdf>. 2016. VIOLÊNCIA INTERPESSOAL, abordagem, diagnóstico e intervenção nos serviços de saúde.
40. Van Haren RM, Thorson CM, Valle EJ, Guarch GA, Jouria JM, Busko AM, et al. Vasopressor use during emergency trauma surgery. *Am Surg*. 2014 May;80(5):472–8.
41. Colnaric JM, El Sibai RH, Bachir RH, El Sayed MJ. Injury severity score as a predictor of mortality in adult trauma patients by injury mechanism types in the United States: A retrospective observational study. *Medicine*. 2022 Jul 15;101(28):e29614.

42. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974 Mar;14(3):187–96.
43. Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, West MA, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Early Use of Vasopressors After Injury: Caution Before Constriction. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*. 2008 Jan;64(1):9–14.
44. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019 Dec 27;23(1):98.
45. Barmparas G, Dhillon NK, Smith EJ, Mason R, Melo N, Thomsen GM, et al. Patterns of vasopressor utilization during the resuscitation of massively transfused trauma patients. *Injury*. 2018 Jan;49(1):8–14.

## ANEXO A – Checklist Prisma

Seção/tópico		Item do checklist
<b>TÍTULO</b>		
Título		Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
<b>ABSTRACT</b>		
Resumo estruturado		Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
<b>INTRODUÇÃO</b>		
Racional		Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos		Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).
<b>MÉTODOS</b>		
Protocolo e registro		Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Críterios de elegibilidade		Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação		Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca		Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos		Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	0	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	1	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	2	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	3	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	4	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.
Risco de viés	5	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).

entre estudos		
Análises adicionais	6	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
<b>RESULTADOS</b>		
Seleção de estudos	7	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	8	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés entre os estudos	9	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	0	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	1	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	2	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	3	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
<b>DISCUSSÃO</b>		
Sumário da evidência	4	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	5	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, relato de viés).
Conclusões	6	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
<b>FINANCIAMENTO</b>		
Financiamento	7	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex. suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.

**ANEXO B - Avaliação da qualidade dos estudos selecionados com base nos itens essenciais da iniciativa STROBE**

Tópico	Item	Gauss <i>et al.</i> (28)	Uchida <i>et al.</i> (29)	Aoki <i>et al.</i> (30)	Gauss <i>et al.</i> (31,32)	Cardinale <i>et al.</i> (32)
Título e resumo	1	●	●	●	●	●
Introdução						
Contexto/justificativa	2	●	●	●	●	●
Objetivos	3	●	●	●	●	●
Métodos						
Desenho do estudo	4	●	●	●	●	●
Contexto (setting)	5	●	●	●	●	●
Participantes	6	●	●	●	●	●
Variáveis	7	●	●	●	●	●
Fontes de dados	8	●	●	●	●	●
Viés	9	●	●	●	●	●
Tamanho do estudo	10	●	●	●	●	●
Variáveis quantitativas	11	●	●	●	●	●
Métodos estatísticos	12	●	●	●	●	●
Resultados						
Participantes	13	●	●	●	●	●
Dados descritivos	14	●	●	●	●	●
Desfecho	15	●	●	●	●	●
Resultados principais	16	●	●	●	●	●
Outras análises	17	●	●	●	●	●
Discussão						
Resultados principais	18	●	●	●	●	●
Limitações	19	●	●	●	●	●
Interpretação	20	●	●	●	●	●
Generalização	21	●	●	●	●	●
Outras informações						
Financiamento	22	●	●	●	●	●

- Item integralmente atendido pelo artigo
- Item parcialmente atendido pelo artigo
- Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

