

Vagner Cavalcanti de Albuquerque

Eficácia do índice de choque no diagnóstico inicial de hipovolemia: revisão sistemática e metanálise proporcional

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Laís Helena Navarro e Lima

Botucatu

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Albuquerque, Vagner Cavalcanti de.

Eficácia do índice de choque no diagnóstico inicial de hipovolemia: revisão sistemática e metanálise proporcional / Vagner Cavalcanti de Albuquerque. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Laís Helena Navarro e Lima

Coorientador: Regina Paolucci El Dib

Capes: 40102130

1. Pressão arterial. 2. Hipovolemia. 3. Choque hemorrágico. 4. Sinais Vitais. 5. Batimento cardíaco. 6. Hemorragia.

Palavras-chave: Choque; Frequência cardíaca; Hipovolemia; Pressão arterial; Hemorragia; Sinais vitais.

**DEDICATÓRIA**

*“A cultura não se herda, conquista-se”.*  
(André Malraux)

Dedico aos meus pais, **Tiago e Ivone Albuquerque**, por terem ensinado a mim e aos meus irmãos que as nossas vitórias sempre serão fruto do nosso esforço pessoal e devem ser conquistadas com humildade, perseverança e fé.

*“Sábio é o pai que conhece seu próprio filho”.*  
(William Shakespeare)

Dedico ao meu pai, **Tiago**, que ao desbravar a anesthesiologia no interior de Pernambuco, abdicou de seus sonhos particulares para, hoje, vivenciá-los por meio de seu filho.

*“Tua esposa, no interior da tua casa, será como a videira frutífera”.*  
(Salmos 128:3)

Dedico a minha esposa **Samira**, pelo apoio e companheirismo para que eu pudesse realizar este feito. Somente devotos de Deus e da família, como ela, são capazes de entender que, em determinadas situações, a ausência pode nos trazer maiores ensinamentos do que a presença. Sem ela, eu não teria conseguido.

*“O homem para ser completo tem que estudar, trabalhar e lutar”.*  
(Sócrates)

Dedico aos meus filhos, **Yusseff e Yasmin**, pela compreensão e sabedoria que todo meu esforço é para tornar-me um exemplo para eles.

**AGRADECIMENTOS**

## ***Agradecimentos Especiais***

À Profa. Dra. Laís Helena Navarro e Lima, por me ter recebido tão bem desde o primeiro encontro, fazendo com que meu entusiasmo em realizar a pós-graduação só aumentasse. Agradeço pela simpatia, simplicidade, cordialidade, paciência, apoio, ensinamentos durante cada viagem que eu fazia à Botucatu para as aulas e reuniões e, principalmente, pela confiança depositada em mim para que pudéssemos, juntos, desenvolver este projeto. Minha eterna gratidão por ter sido minha orientadora.

À Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib, pela grande contribuição na construção deste projeto e por me apresentar de forma didática um jeito mais simples de entender os fundamentos da medicina baseada em evidências.

Ao acadêmico de medicina André Moreira Fogaça de Souza, pela enorme ajuda no início do trabalho na identificação e seleção dos artigos utilizados em nossa revisão.

## *Agradecimentos*

Ao meu grande amigo Renato Martins, ex-residente de ORL da FMB – UNESP, que me apresentou a Dra Laís e esta excelente Faculdade, abrindo caminho para que realizasse este sonho.

Aos amigos de faculdade Júlio Baima e Camila Bonfanti, hoje professores na FMB – UNESP, pelo apoio em cada ida minha à Botucatu.

A todos os professores do Departamento de Anestesiologia da FMB pela dedicação e perseverança em manter a pós-graduação de anestesiologia como uma referência nacional no ensino da nossa especialidade.

Aos meus professores da residência médica na Universidade Federal do Amazonas, em especial Dra Cremilda Dias (*in memoriam*) e Dr Leopoldo Gonzales por incentivarem a sempre buscar novos conhecimentos.

Aos meus colegas de residência por me encorajarem a iniciar e concluir a pós-graduação.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Anestesiologia da FMB – UNESP, Joana Jacyrene Costa Teixeira e André Renato Passaroni, por sempre atenderem com atenção nossas necessidades.

A secretária do Programa de Pós-graduação Tatiane Pineiz, pela dedicação em esclarecer dúvidas e ajudar nos trâmites burocráticos.

*“Só trazia a coragem e a cara*

*Viajando num pau-de-arara*

*Eu penei, mas aqui cheguei”.*

**Luiz Gonzaga (Pau de Arara)**

**RESUMO E ABSTRACT**

Albuquerque VC. Eficácia do índice de choque no diagnóstico inicial de hipovolemia: revisão sistemática e metanálise proporcional. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia). Botucatu, 2017. 119p. Faculdade Medicina de Botucatu, UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## Resumo

**Introdução:** A triagem e avaliação inicial de pacientes com hipovolemia são guiadas pela apresentação dos sintomas clínicos e pelas alterações nos sinais vitais. Frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS), isoladamente, nem sempre refletem com acurácia o início de quadros hipovolêmicos. Contudo, a combinação dos sinais vitais tradicionais (FC/PAS) origina o índice de choque (IC), que se postula ser indicador mais precoce de hipovolemia. **Objetivo:** A proposta deste estudo foi estabelecer a acurácia diagnóstica do IC para o diagnóstico inicial de hipovolemia decorrente de hemorragia, tanto em ambiente simulado, quanto em situações clínicas obstétricas. **Método:** Estudos transversais que incluíram dados de indivíduos adultos de qualquer idade ou sexo com suspeita de hemorragia, provenientes de estudos clínicos (obstétricos) ou simulados (doadores de sangue ou submetidos à LBNP – *Low body negative pressure*), que avaliaram a acurácia do IC e dos sinais vitais tradicionais (PA e FC) isolados no diagnóstico de hipovolemia foram incluídos no presente estudo. Valores considerados como hipovolêmicos foram  $IC > 0,7$ ,  $FC > 100$  bpm e/ou  $PAS < 100$  mmHg. Obtiveram-se os estudos das seguintes bases de dados: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE e LILACS, com os termos “shock index” e “hipovolemia” e suas variantes. Última pesquisa foi realizada em maio de 2016. A ferramenta QUADAS avaliou a qualidade metodológica. Metanálise proporcional foi realizada com variáveis dicotômicas e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, considerando o efeito randômico. A heterogeneidade foi calculada por meio do  $I^2$ . **Resultados:** A busca inicial identificou 121.648 títulos. Após seleção por títulos e resumos, obtiveram-se 101 artigos com prováveis critérios de inclusão na revisão. Entretanto, 87 estudos foram excluídos por serem revisões, cartas ao editor ou estudos fora do contexto. Desta forma, 14 estudos foram incluídos para análise, sendo 8 estudos de ensaios simulados e 6 de pacientes com quadro de hemorragia de natureza obstétrica; destes estudos, 6 foram incluídos na metanálise. O tamanho das amostras variou de 15 a 336 pacientes, com idade variando de 22 a 65 anos. Os resultados da metanálise mostraram que quando  $IC > 0,7$  foi utilizado para detectar perda sanguínea nos pacientes simulados e obstétricos a proporção de detecção deste evento foi de 67% (intervalo de confiança 95%: 0,46 - 0,84), quando comparado à detecção de 25% (intervalo de confiança 95%: 0,12; 0,42) da  $PAS < 100$  mm Hg ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença estatística entre IC e PAS em relação à  $FC > 100$  bpm (proporção de detecção do evento = 27% (intervalo de confiança 95%: 0,07; 0,54). **Conclusão:** Esta revisão sistemática e metanálise proporcional sugere que o  $IC > 0,7$  apresenta maior proporção na detecção inicial de hipovolemia causada por perda sanguínea em indivíduos submetidos a estudos simulados e em pacientes obstétricas, quando comparado à PAS isoladamente. Mais estudos são necessários para investigar se o IC é capaz de identificar maior proporção de casos de hipovolemia quando comparado à FC isoladamente.

**Palavras-chave:** sinais vitais; pressão arterial; frequência cardíaca; choque; hipovolemia; hemorragia.

Albuquerque VC. Shock index for early diagnosis of hypovolemia: systematic review and proportion metanalysis. Dissertation (Master's degree in Anesthesiology). Botucatu, 2017. 119p. Faculdade Medicina de Botucatu, UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## **Abstract**

**Background:** Screening and initial evaluation of patients with possible hypovolemia are guided by the presentation of symptoms and changes in vital signs. Heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP), alone do not always accurately reflect the onset of hypovolemic state. However, the combination of traditional vital signs (HR / SBP) gives rise to shock index (SI), which appears to be an more early indicator of hypovolemia. **Aim:** The purpose of this study was to establish the diagnostic accuracy of SI for the early diagnosis of hypovolemia due to hemorrhage, in a simulated environment and in obstetric clinical situations. **Methods:** Cross-sectional studies that included data from individuals adults of any age or sex with suspected hemorrhage from clinical (obstetric) or simulated (blood donor or Lower Body Negative Pressure) studies, who assessed the accuracy of the SI and the traditional vital signs (SBP and HR) isolated in the diagnosis of hypovolemia were included in the the present study. We considered as hypovolemic patients which achieved the following cut-off values:  $SI > 0.7$ ,  $HR > 100$  bpm, and / or  $SBP < 100$  mmHg. We obtained studies of the following databases: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE and LILACS, with the terms "shock index" and "hypovolemia" and their variants. Last search was run in May 2016. QUADAS was the tool used to evaluate the methodological quality. Proportional metanalysis was performed with dichotomous variables and their respective 95% confidence intervals (CI), considering the random effect. The heterogeneity was calculated by means of  $I^2$ . **Results:** The initial search identified 121,648 titles. After selection by titles and abstracts, we obtained 101 articles that match the inclusion criteria in the review. However, 87 studies were excluded because they were revisions, letters to the editor, or studies out of context or off-topic. In this way, 14 studies were included for analysis, being 8 simulated trial studies and 6 of patients with obstetric hemorrhage; of these studies, 6 were included in the metanalysis. Sample sizes ranged from 15 to 336 patients, ranging in age from 22 to 65 years. The results of the metanalysis showed that when  $SI > 0.7$  was used to detect blood loss in simulated and obstetric patients, the proportion of detection of this event was 67% (95% CI = 0.46; 0.84), when compared to detection of 25% (95% CI = 0.12, 0.42) when  $SBP < 100$  mm Hg was used to detect hyvolemia ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between SI or SBP in relation to  $HR > 100$  bpm (event detection ratio = 27% (95% CI = 0.07; 0.54). **Conclusion:** This systematic review and proportion metanalysis suggests that  $SI > 0.7$  has a higher proportion of early detection of hypovolemia caused by blood loss in subjects submitted to simulated studies and in obstetric patients when compared to SBP alone. More studies are needed to investigate these findings when compared to the detection of hypovolemia using HR.

**Keywords:** vital signs; blood pressure; heart rate; shock; hypovolemia; hemorrhage.

**LISTAS**

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro A:</b>	Descrição dos estudos excluídos.....	<b>44</b>
<b>Quadro B:</b>	Características dos estudos de hemorragia simulada incluídos.	<b>46</b>
<b>Quadro C:</b>	Características dos estudos em pacientes obstétricas incluídos	<b>47</b>
<b>Quadro 1:</b>	Gráfico de floresta, incluindo os estudos de hipovolemia simulada e os estudos na população obstétrica.....	<b>65</b>
<b>Quadro 2:</b>	Gráfico de floresta, incluindo os estudos de hipovolemia simulada em pacientes menores de 65 anos e os estudos na população obstétrica.....	<b>68</b>
<b>Quadro 3:</b>	Gráfico de floresta, incluindo os estudos de hipovolemia simulada.....	<b>71</b>
<b>Quadro 4:</b>	Gráfico de floresta, incluindo os estudos de hipovolemia simulada em pacientes menores de 65 anos.....	<b>74</b>
<b>Quadro 5:</b>	Gráfico de floresta, incluindo somente os estudos na população obstétrica.....	<b>76</b>
<b>Quadro 6:</b>	Gráfico de floresta, incluindo os estudos de hipovolemia simulada e os estudos na população obstétrica, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9.....	<b>79</b>
<b>Quadro 7:</b>	Gráfico de floresta, incluindo os estudos de hipovolemia simulada, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9.....	<b>82</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Voluntário adaptado no aparelho de LBNP.....	<b>29</b>
<b>Figura 2:</b>	Fluxograma da revisão sistemática.....	<b>49</b>
<b>Figura 3:</b>	Porcentagem dos estudos incluídos apresentando baixo, incerto ou alto risco de viés para seleção dos pacientes, <i>index</i> teste, padrão-ouro, fluxo e momento de coleta de dados.....	<b>61</b>
<b>Figura 4:</b>	Julgamento do risco de viés dos estudos incluídos sobre seleção dos pacientes, <i>index</i> teste, padrão-ouro e fluxo e momento de coleta de dados.....	<b>61</b>
<b>Figura 5:</b>	Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas.....	<b>63</b>
<b>Figura 6:</b>	Análise de sensibilidade: Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas.....	<b>64</b>
<b>Figura 7:</b>	Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada em pacientes menores de 65 anos e estudos em pacientes obstétricas.....	<b>66</b>
<b>Figura 8:</b>	Análise de sensibilidade: Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada em pacientes menores de 65 anos e estudos em pacientes obstétricas.....	<b>67</b>
<b>Figura 9:</b>	Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada.....	<b>69</b>
<b>Figura 10:</b>	Análise de sensibilidade: Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo somente estudos de hipovolemia simulada.....	<b>70</b>
<b>Figura 11:</b>	Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada em pacientes menores de 65 anos.....	<b>72</b>
<b>Figura 12:</b>	Análise de sensibilidade: Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada em pacientes menores de 65 anos.....	<b>73</b>
<b>Figura 13:</b>	Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos em pacientes obstétricas.....	<b>75</b>

<b>Figura 14:</b>	Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9.....	<b>77</b>
<b>Figura 15:</b>	Análise de sensibilidade: Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9.....	<b>78</b>
<b>Figura 16:</b>	Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo somente os estudos de hipovolemia simulada, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9.....	<b>80</b>
<b>Figura 17:</b>	Análise de sensibilidade: Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo somente estudos de hipovolemia simulada, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9.....	<b>81</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

➤ ECG	Eletrocardiograma
➤ UTI	Unidade de Terapia Intensiva
➤ IC	Índice de choque
➤ FC	Frequência cardíaca
➤ PAS	Pressão arterial sistólica
➤ PAD	Pressão arterial diastólica
➤ ROPE	<i>Pulse rate over pressure</i>
➤ PPI	Índice de perfusão periférica
➤ PAM	Pressão arterial média
➤ CRI	<i>Compensatory reserve index</i>
➤ IRC	Índice de reserva compensatório
➤ LBNP	<i>Lower body negative pressure</i>
➤ CH	Concentrado de hemácias
➤ PFC	Plasma fresco congelado
➤ SE	Sala de emergência
➤ VS	Volume sistólico
➤ VVS	Variação de volume sistólico
➤ VPP	Variação de pressão de pulso
➤ JSOG DIC	<i>Japan Society of Obstetrics and Gynecology</i>
➤ SD	<i>Stroke distance</i>
➤ ISS	<i>Injury Severity Score</i>
➤ SIPA	<i>Shock index pediatric age adjusted</i>
➤ ICM	Índice de choque modificado
➤ ICR	Índice de choque reverse
➤ ICO	Índice de choque obstétrico
➤ OR	Odds Ratio

### Abreviatura dos autores

➤ VCA	Vagner Cavalcanti de Albuquerque
➤ AMFS	André Moreira Fogaça de Souza
➤ LHNH	Laís Helena Navarro e Lima
➤ RED	Regina El Dib

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>32</b>
<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>34</b>
3.1 LOCAL.....	35
3.2 DESENHO DE ESTUDO.....	35
3.3 TAMANHO DA AMOSTRA.....	35
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	35
3.4.1 <i>Tipos de estudos incluídos.....</i>	35
3.4.2 <i>Tipo de participantes.....</i>	36
3.4.3 <i>Teste sob investigação (Index test).....</i>	36
3.4.4 <i>Testes de referência.....</i>	37
3.4.5 <i>Desfechos clínicos estudados.....</i>	37
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	38
3.6 MÉTODOS PARA IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS.....	38
3.6.1 <i>Pesquisas em bases de dados eletrônicas.....</i>	38
3.6.2 <i>Pesquisas em fontes complementares.....</i>	39
3.7 COLETA DE DADOS E ANÁLISE.....	39
3.7.1 <i>Seleção dos estudos.....</i>	39
3.7.2 <i>Extração de dados.....</i>	39
3.7.3 <i>Avaliação da qualidade metodológica dos estudos                   incluídos.....</i>	40
3.7.4 <i>Análise estatística dos dados e síntese.....</i>	40
3.7.5 <i>Investigações sobre heterogeneidade.....</i>	42
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
4.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS .....	44
4.2 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	45
4.2.1 <i>Estudos incluídos.....</i>	45
4.3 DESENHO DOS ESTUDOS.....	48
4.4 PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	50
4.4.1 <i>Estudos com hipovolemia simulada.....</i>	50
4.4.2 <i>Estudos em pacientes obstétricas.....</i>	52
4.5 TIPOS DE INTERVENÇÕES.....	53
4.6 TIPOS DE DESFECHOS ANALISADOS.....	55

4.7 QUALIDADE METODOLÓGICA.....	58
4.7.1 <i>Risco de viés nos estudos incluídos</i> .....	58
• Viés de informação.....	58
• Viés de seleção.....	59
• Viés de detecção.....	60
• Outros vieses.....	60
4.8 EFEITO DAS INTERVENÇÕES.....	62
4.8.1 <i>Índice de choque &gt; 0,7</i> .....	62
• Pacientes simulados + Pacientes obstétricas.....	62
• Pacientes simulados com idade inferior a 65 anos + Pacientes obstétricas.....	66
• Pacientes simulados.....	69
• Pacientes simulados com idade inferior a 65 anos.....	72
• Pacientes obstétricas.....	75
4.8.2 <i>Índice de choque &gt; 0,9 + PAS &lt; 90 mmHg</i> .....	77
• Pacientes de estudos simulados + Pacientes obstétricas.....	77
• Pacientes simulados.....	80
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>84</b>
<b>6. LIMITAÇÕES.....</b>	<b>95</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>97</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>100</b>
<b>9. APÊNDICES E ANEXOS.....</b>	<b>112</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

Ao longo de mais de 100 anos de evolução, a monitoração hemodinâmica tem provado ser um importante meio para auxiliar o médico em suas condutas clínicas, permitindo que estes reconheçam e avaliem problemas fisiológicos potenciais por meio da identificação de tendências prognósticas de uma forma convincente. A palavra *monitor* é derivada do Latim *monere*, que significa “avisar” e, de fato, uma das principais funções da monitoração é alertar o anestesiológista das variações clínicas do paciente no perioperatório. Isto torna claro o valor benéfico que o monitor traz ao paciente.

O nascimento da monitoração hemodinâmica pode ser atribuída ao anestesiológista britânico Joseph T. Clover que em meados do século 19 enfatizava a necessidade de monitorar o pulso do paciente por meio da palpação do mesmo enquanto anestesiava com clorofórmio (Cope D, 2002). A partir daí, várias formas de monitoração surgiram para fornecer maior segurança ao paciente e ao médico durante o ato perioperatório. As técnicas de monitoração que não incluem a colocação de cateteres em câmaras cardíacas ou grandes vasos são chamadas de não-invasivas, como descrito por Wexler e Pohost (1976). Uma dessas técnicas é a oximetria, descoberta no início do século 20 e desenvolvida ao longo das décadas seguintes, até que, na década de 70, o japonês Takuo Aoyagi elaborou a oximetria de pulso no modo conhecido e empregado atualmente. Rapidamente por sua segurança, acurácia e eficiência, a oximetria de pulso tornou-se método indispensável de monitoramento do paciente (Severinghaus J, 2007). Além da oximetria de pulso, o uso intra-operatório do eletrocardiograma (ECG) desenvolveu-se acentuadamente ao longo das últimas décadas. Kaplan (Thys DM e Kaplan J, 1987) cita que originalmente, este monitor foi utilizado principalmente durante anestesia para a detecção de arritmias em pacientes de alto risco. Nos

últimos anos, contudo, tornou-se monitor padrão, usado durante a administração de todos os anestésicos, por ser método de baixo custo e não-invasivo para detecção de isquemia miocárdica e arritmias.

Da mesma forma, a medição frequente da pressão arterial durante a administração do anestésico é prática comum em todo o mundo. Segundo Ehrenwerth et al. (2013), o método auscultatório de Korotkoff (1905) tem sido o método mais comum para a determinação da pressão arterial durante os últimos 100 anos. No entanto, a técnica oscilométrica, originalmente descrita por Roy e Adami, em 1890, rapidamente ganhou popularidade no final do século XX e é, atualmente, a base teórica para a fabricação de equipamentos de medição de pressão sanguínea não-invasiva automatizada.

Há, também, outros métodos de monitoração hemodinâmica não-invasivas que foram introduzidos há bastante tempo e permanecem sendo utilizados rotineiramente em Centros Cirúrgicos e Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Como exemplo temos a capnografia, que por meio da fração expirada de dióxido de carbono pode estimar o débito cardíaco do paciente (Hartmann et al., 2015).

Apesar de já haver vários meios de monitoração hemodinâmica não-invasiva, métodos alternativos que não necessitam diretamente de equipamentos, mas sim da interpretação dos dados clínicos existentes, vêm sendo testados há algum tempo, pois, por mais avançado que seja um equipamento ou tecnologia, sem o fator humano para interpretar seus resultados, ele perde qualquer valor. A integração de dados provenientes da monitoração hemodinâmica parece ser promissora.

O *Shock Index* ou Índice de Choque (IC), que é calculado pela razão entre a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial sistólica (PAS) é um meio promissor para avaliação de hipovolemia em pacientes vítimas de trauma, queimaduras ou sangramento agudo. Este método foi inicialmente descrito pelos médicos alemães Allgöwer e Burri em 1967 e foi utilizado pelos mesmos para identificar hipovolemia em doentes graves. Apesar de não ter sido divulgado, nem utilizado amplamente, o IC vem sendo testado como método de identificação precoce de alterações hemodinâmicas decorrentes de sangramento agudo ou perda volêmica importante (Allgöwer e Burri, 1967). Utilizando variações do IC, Campbell et al. (2012) descreveram o método ROPE (*Pulse Rate Over Pressure*), calculado pela razão da frequência de pulso pela pressão de pulso (diferença entre a PAS e diastólica), e Van Genderen et al. (2013), o Índice de Perfusão Periférica (PPI), derivado do sinal pletismográfico fotoelétrico da oximetria de pulso, que também mostraram ser bons índices para avaliação de perda sanguínea aguda.

## HIPOVOLEMIA

Hipovolemia e choque hipovolêmico são conhecidos há mais de um século. Entretanto, foi somente na década de 1940 que Wiggers aplicou uma definição para choque hipovolêmico que permanece significativa até os dias atuais: “O choque é uma síndrome causada pela depressão de múltiplas funções, na qual a redução de circulação de volume sanguíneo é de importância básica, e em que o comprometimento desta circulação constantemente progride até que culmina em estado de insuficiência circulatória irreversível” (Wiggers C, 1942). Atualmente, choque hipovolêmico pode ser definido como perturbação aguda na circulação levando ao desequilíbrio entre suprimento e demanda de oxigênio nos tecidos,

causado por diminuição do volume de sangue circulante, principalmente causado por trauma e/ou hemorragia (Heckbert et al., 1998).

De acordo com Mange et al. (1997), o termo hipovolemia refere-se a duas doenças de origem distintas: (1) a depleção de volume, a qual descreve a perda de solutos a partir do espaço extracelular (ou seja, do intravascular e do fluido intersticial) que ocorre durante hemorragia, vômitos, diarreia e diurese, e (2) desidratação, que se refere à perda de água intracelular (e água corporal total) que, finalmente, faz com que haja ressecamento celular, elevando a concentração plasmática de sódio e a osmolaridade.

Vasoconstrição periférica é um sinal de alerta precoce de choque circulatório em pacientes criticamente enfermos, quando o fluxo de sangue é desviado de tecidos menos importantes para manter a perfusão dos órgãos vitais em detrimento à circulação periférica. Devido à neuroatividade simpática predominar na pele e no músculo, a resposta de vasoconstrição neuro-humoral simpática manifesta-se principalmente como diminuição da perfusão periférica. Infelizmente, medidas fisiológicas comumente padronizadas, tais como a pressão arterial média (PAM), são pobres indicadores para a avaliação precoce de choque (Convertino et al., 2011). Da mesma forma, exames do estado mental, característica de pulso e FC fornecem informações tardias sobre a gravidade de perda volêmica (Mutschler et al., 2013). Subsequentemente, o aparecimento de hipotensão e outros sinais de choque não marcam o início de choque circulatório, mas representam o início de descompensação cardiovascular e não permitem a intervenção precoce (Van Genderen et al., 2013). Portanto, maneira mais prática e eficiente para detectar os estágios iniciais do choque circulatório faz-se necessária.

Choque hemorrágico está entre as principais causas de morte após trauma (Evans et al., 2010). A identificação precoce de hipovolemia é, portanto, de extrema importância. Geralmente, o diagnóstico clínico de choque hemorrágico e as medidas de sua gravidade são baseados em sinais vitais tradicionais, incluindo FC, pressão arterial e frequência respiratória, associados à avaliação de nível de consciência, características de pele e mucosas e da taxa de diurese (ml/h) (*The ATLS subcommittee* et al., 2013). Infelizmente, estas variáveis modificam-se somente após 15% do volume sanguíneo ser perdido e se tornam notavelmente identificáveis somente após perda de pelo menos 30% da volemia, o que já caracterizaria potencial situação de risco de lesão de órgãos vitais. A Tabela 1 mostra a sensibilidade e especificidade de alguns sinais e sintomas clínicos de desidratação (Mcgee S, 2007). Hipovolemia pode ser diagnosticada mais precocemente quando ferramentas de monitoração invasiva são utilizadas, tais como a aferição da pressão capilar pulmonar, do débito cardíaco e da variação de pressão/volume sistólica. Porém, Shamir et al. (2011) demonstraram que a obtenção dessas variáveis e suas interpretações tornam-se complicadas e demandam tempo e experiência do prestador de assistência médica e, portanto, não são considerados métodos padrão de atendimento na fase inicial de avaliação do paciente hipovolêmico.

Por estes fatores complicadores da monitoração invasiva e devido à baixa eficiência diagnóstica dos métodos de avaliação clínica tradicionais, é que se tem estudado, cada vez mais, formas não-invasivas para diagnosticar precocemente e com eficácia quadros iniciais de hipovolemia.

Tabela 1— Sensibilidade e especificidade de sinais e sintomas de desidratação

<b>Achados Clínicos</b>	<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>Especificidade (%)</b>
<b>Pele, Olhos e Mucosas</b>		
Axilas secas	50	82
Mucosas de boca e nariz secas	49-85	58-88
Fissuras na língua	85	58
Olhos profundos	62	82
Turgor da pele anormal (área subclavicular)	73	79
<b>Achados neurológicos</b>		
Confusão	49-57	73-99
Fraqueza	43	82
Fala sem clareza ou vagarosa	56	82

Adaptado de McGee et al., 2007

## ÍNDICE DE CHOQUE

Desde que foi descrito por Allgöwer e Burri, na Alemanha, em 1967, como sendo método promissor para monitoração hemodinâmica não-invasiva, o IC tem demonstrado por pesquisadores ser forma rápida, simples e de baixo custo para o diagnóstico de estados de choque, principalmente os de causa hipovolêmica (Birkhahn et al., 2005; Rady et al., 1994). Entretanto, talvez por não haver ainda estudos multicêntricos e com casuística suficiente para demonstrar estes benefícios, o IC não é considerado como método diagnóstico nos diversos protocolos de atendimento ao trauma ou choque hemorrágico (Kortbeek et al., 2008; *The ATLS subcommittee et al.*, 2013).

O IC é obtido a partir do simples cálculo da FC dividida pela PAS (FC/PAS). Os valores descritos como normais desde sua descrição inicial estão localizados entre 0,5 a 0,7. Estes valores elevam-se em situações de hipovolemia aguda e disfunção ventricular esquerda como relatado por Rady et al. em três

diferentes estudos (Rady et al., 1992; Rady M, 1992; Rady et al., 1992). No entanto, alguns estudos recentes têm mostrado que esses valores são alterados pela idade e pelo sexo do paciente. Rappaport et al. (2013) avaliaram os valores de IC em aproximadamente 13 mil pessoas saudáveis a partir de 8 anos de idade, estratificados em faixas etárias de 5 anos, e puderam encontrar diferentes valores. Em mulheres, os valores normais de IC são maiores que nos homens, ocorrendo redução gradual dos valores normais do IC de acordo com o aumento da idade. Estes autores sugerem que o consistente declínio do limiar de IC com a idade deve ser fator insuficientemente sensível na avaliação precoce de choque em pacientes idosos, fato este consistente com o estudo de Zarzaur et al. (2008) que avaliou pacientes vítimas de trauma. Outros estudos utilizaram valores superiores a 0,9 para indicar estados iniciais de hipovolemia (McNab et al., 2012; DeMuro et al., 2013 e Cannon et al., 2009).

Assim, devido à baixa acurácia dos sinais vitais tradicionais (FC e PAS), aferidos isoladamente, na avaliação inicial do choque, o IC torna-se método promissor de diagnóstico precoce de hipovolemia. Birkhahn et al. (2005), em estudo com voluntários adultos saudáveis durante doação de sangue, avaliaram a eficácia do IC e da FC e PAS aferidos isoladamente em diagnosticar hipovolemia após a retirada de 450ml de sangue. Usando este modelo de perda sanguínea aguda, os autores observaram elevação estatisticamente significativa nos valores de IC e FC, além de simultânea redução na PAS após hemorragia. Contudo, as variações na FC e na PAS foram de questionável utilidade clínica, uma vez que os dados observados não ultrapassaram os limites dos valores considerados normais para essas variáveis. Em contrapartida, houve aumento clinicamente significativo no IC (ou seja, valores acima do limiar de 0,7) após a perda de 450ml de sangue, o

que, como sugerem os autores, o tornaria mais sensível para o diagnóstico de estágios precoces de hipovolemia do que os sinais vitais tradicionais (Birkhahn et al., 2005). Por outro lado, o estudo de Karger et al. (2006), também com doadores de sangue, observou que, embora o IC correlaciona-se com mudanças na volemia, ele foi pior preditor do que a FC na detecção da hipovolemia causada pela perda sanguínea. Este parece ter sido trabalho isolado, haja vista que vários outros estudos demonstraram a superioridade do IC sobre os sinais vitais tradicionais (Rady et al., 1992; Birkhahn et al., 2005; Van Sickle et al., 2013; Witting e Smithline, 1996 e Bruijns et al., 2013).

O IC tem sido avaliado também como método para ser utilizado em ambientes pré-hospitalares como forma de triagem de pacientes mais graves. Zarzaur et al. (2010) demonstraram que quanto maior o IC, mais chances o paciente têm de complicações. De modo semelhante, Kirkland et al. (2013) mostraram que o IC pode ser usado para determinar a probabilidade de um evento com piora clínica acontecer dentro de 2 a 12 horas Cannon et al. (2009) demonstraram que pacientes com  $IC \geq 0,9$  têm maiores taxas de mortalidade, o que pôde ser confirmado em estudos posteriores que observaram, além do aumento da mortalidade, maior disposição à internação e tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), maior indicação de cirurgia (McNab et al., 2012) e um maior tempo de permanência hospitalar (Newgard et al., 2010).

A avaliação pré-hospitalar do IC também tem sido usada para avaliar sangramento e necessidade de transfusão sanguínea. Recente análise retrospectiva realizada por DeMuro et al. (2013) com cerca de 4 mil pacientes, utilizando o limiar de  $IC \geq 0,9$ , observou sensibilidade de 54,5%, com especificidade de 93,6%, para sangramento agudo pós-trauma. Este mesmo

estudo avaliou que após reduzir o limiar para  $IC \geq 0,8$ , houve considerável aumento da sensibilidade para 76,1%, associada à especificidade de 87,4%. Apesar de ter sua metodologia questionada por Pasquier et al. (2011), o estudo de Vandromme et al. (2011) mostrou que pacientes identificados em ambiente pré-hospitalar com  $IC > 0,9$  tiveram risco aumentado para transfusão maciça, embora tenham sido considerados normotensos pelos protocolos de triagem utilizados naquele momento. Este risco de transfusão maciça era multiplicado conforme se elevava o limiar do IC. O risco era de 1,5 vezes se  $IC = 0,9 - 1,1$ , de 5 vezes naqueles com  $IC = 1,1 - 1,3$  e 8 vezes maior quando o  $IC > 1,3$ .

Como descrito anteriormente, o IC tem sido estabelecido como um parâmetro de gravidade do choque hemorrágico em pacientes vítimas de trauma. Todavia, seu uso em obstetrícia parece ser igualmente promissor. O  $IC > 0,8 - 0,9$  mostrou alto valor preditivo no diagnóstico de ruptura de gestação ectópica (Onah et al., 2006; Birkhahn et al., 2002). Em outro estudo, observou-se que IC menor que 0,77, associado à avaliação de outros parâmetros como ultrassonografia e valores de B-HCG em pacientes com gravidez tubária tratada conservadoramente na admissão hospitalar, permaneceram sem necessidade de intervenção cirúrgica durante o manejo clínico (Kahyaoglu et al., 2006). Além disso, Sohn et al. (2013) demonstraram que o IC foi independentemente associado à necessidade de transfusão sanguínea em pacientes obstétricas com hemorragia primária pós-parto. Estes achados sugerem que o simples cálculo do IC a partir dos sinais vitais tradicionais na admissão dos doentes pode ajudar na identificação precoce e manejo dos sangramentos obstétricos.

Recentemente, Van Sickle et al. (2013) desenvolveram o que eles chamaram de “índice de choque melhorado”, que é o *compensatory reserve index*

(*CRI*), ou índice de reserva compensatório (*IRC*). O *IRC* foi desenvolvido utilizando um conjunto de algoritmos matemáticos obtidos a partir de sinais pletismográficos de onda de pressão sanguínea não-invasiva contínua, sendo capaz de identificar indivíduos com risco de instabilidade hemodinâmica com maior precocidade em comparação com o índice de choque (*IC*) e sinais vitais tradicionais. Os autores concluíram que a utilidade do *IC* como acurado indicador precoce de hipovolemia central é limitado devido sua inabilidade em fornecer quantificação métrica da perda de volume sanguíneo, bem como sua incapacidade de prever o impacto resultante desta redução de volume no estado clínico do paciente em compensá-la. Entretanto, por ser método informatizado, o *IRC* torna-se modo de avaliação clínica mais complexo que o *IC* no diagnóstico de hipovolemia, principalmente em situações onde geralmente se dispõe apenas da avaliação clínica para determinar as condutas, como no ambiente pré-hospitalar.

Apesar do *IC* parecer ferramenta útil e potencialmente confiável, não há trabalhos suficientes capazes de validar sua utilidade como mecanismo de triagem. O *IC* pode ser preditor prático e válido de resultados clínicos em pacientes vítimas de trauma e, também, pode ser usado na chegada dos primeiros socorristas no local do acidente sem qualquer equipamento ou custo adicional. *IC* pré-hospitalar elevado pode alertar os cirurgiões ou clínicos no Centro Hospitalar para a necessidade de intervenção precoce e os preparar adequadamente para a chegada do doente.

A fim de validar a utilidade do *IC* como preditor de hipovolemia precoce, alguns autores (Hanson et al., 1998 e Simon et al., 2015) utilizaram a aplicação do *Lower Body Negative Pressure* (*LBNP*) (Figura 1) para simular hipovolemia aguda. Em revisão, Cooke et al. (2004), compararam a resposta fisiológica e

compensação cardiovascular à hemorragia e a LBNP, e demonstraram que a LBNP é técnica eficaz para estudar, de forma simulada, mecanismos fisiológicos associado à hemorragia aguda em humanos.

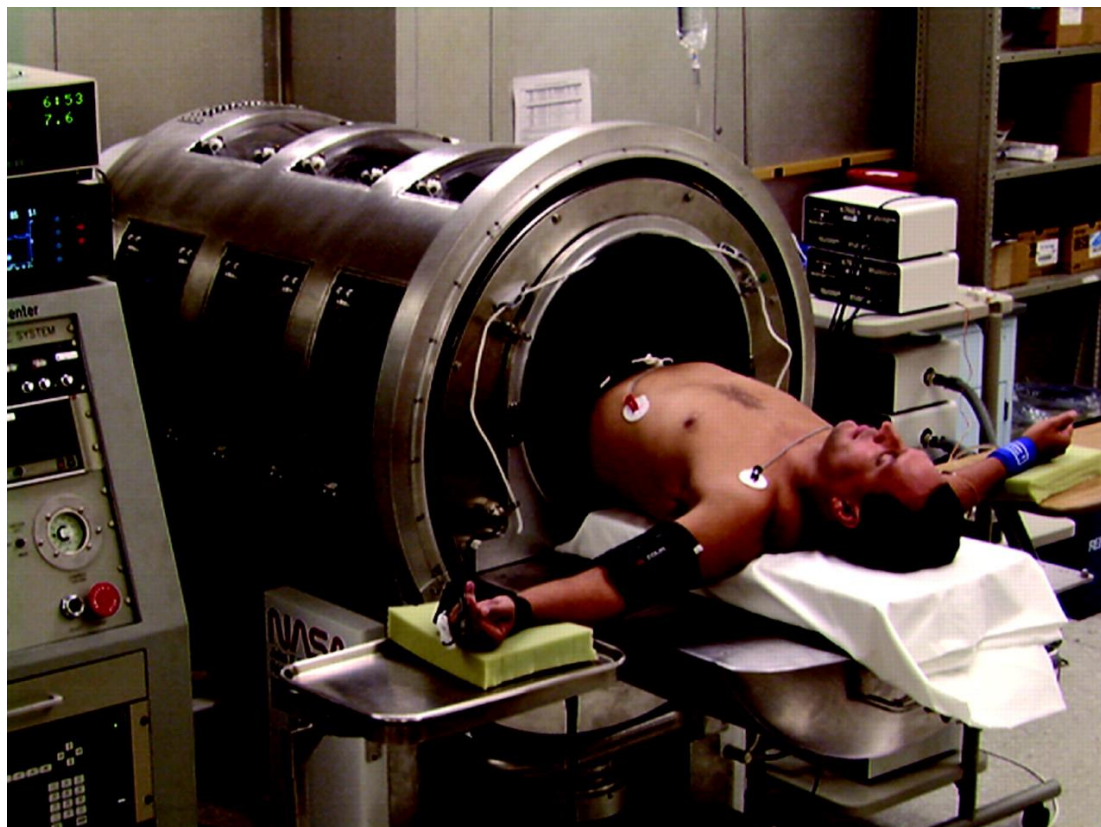


Figura 1 – Voluntário adaptado no aparelho de LBNP

Tabela 2 – Classificação de gravidade de hemorragia em humanos e magnitude da LBNP

<b>LBNP</b>	<b>Hemorragia</b>
10 – 20 mmHg	<b>Leve</b>
400-559 ml de fluido desviado	400 – 550 ml Aproximadamente 10% do volume sanguíneo total
20 – 40 mmHg	<b>Moderada</b>
500 – 1000 ml de fluido desviado	550 – 1000 ml Aproximadamente 10-20% do volume sanguíneo total
≥40 mmHg	<b>Grave</b>
≥1000 ml de fluido desviado	>1000 ml >20% do volume total sanguíneo

Adaptado de Cooke et al., 2004

Baseado nos dados acima relatados, estudos prospectivos adicionais para investigar o uso de IC no ambiente pré e/ou intra-hospitalar como um indicador de triagem para ajudar a guiar a necessidade de transporte para um Centro Hospitalar, modo de transporte (terrestre ou aéreo), reposição volêmica ou transfusão sanguínea e qualquer outra abordagem clínica imprescindível em doentes graves hemodinamicamente instáveis são recomendados.

Embora exista literatura evidenciando o sucesso e segurança no uso do IC como indicador precoce de sangramento agudo, outros estudos mostraram não ser o IC melhor do que sinais vitais tradicionais na avaliação de hipovolemia (Onah et al. 2006; Nadler et al., 2014). Portanto, é necessária abordagem adequada, quantitativa e qualitativa, das evidências na literatura avaliando a utilidade e eficácia do IC. Não há disponível até o momento, após a revisão bibliográfica

sistemática e abrangente realizada pelos autores, nenhuma metanálise avaliando o valor diagnóstico do IC em casos iniciais de hipovolemia.

## **2 OBJETIVOS**

- **Primário**

O objetivo primário deste estudo é avaliar a acurácia diagnóstica do índice de choque (tanto de modo quantitativo, como qualitativo) na detecção precoce de pacientes adultos com suspeita de hipovolemia de causa hemorrágica.

- **Secundário**

Como objetivo secundário, avaliaremos a acurácia diagnóstica do índice de choque utilizando valores  $> 0,7$  e  $> 0,9$ , de estudos de hemorragia obstétrica e simulados. Ainda, a influência da idade dos pacientes nos testes utilizados e avaliaremos os desenhos de estudo incluídos nesta pesquisa. Realizaremos também análises isoladas dos grupos de hemorragia da causa obstétrica e daqueles que simularam hipovolemia de qualquer forma (ex.: doação de sangue ou aplicação do *LBNP*).

### **3 MÉTODOS**

Esta pesquisa, por sua natureza, foi dispensada de parecer ético, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) (Anexo 5). Foram seguidas as recomendações das declarações STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) (Bossuyt et al., 2004) para elaboração do protocolo desta pesquisa e descrição de seus achados.

### **3.1 Local**

O estudo foi conduzido na Unidade de Medicina Baseada em Evidências da Universidade Estadual Paulista – Unesp, cadastrada no CNPq, vinculada ao Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu,– UNESP.

### **3.2 Desenho de estudo**

Revisão sistemática e metanálise proporcional de estudos de acurácia, simulados ou clínicos obstétricos, que avaliaram o índice de choque como indicador de hipovolemia.

A análise agrupada de proporções de séries de casos foi realizada como descrita previamente por El Dib et al. (2013).

### **3.3 Tamanho da amostra**

Amostras de conveniência, sendo incluídos todos os estudos disponíveis e que preencheram os critérios de inclusão descritos abaixo.

### **3.4 Critérios de inclusão**

#### **3.4.1 Tipos de estudos incluídos**

Foram incluídos estudos primários (e.g., estudos coortes e transversais) que avaliaram a hipovolemia por meio do índice de choque, sozinho ou em combinação com outros testes. Estes estudos compararam os resultados do índice de choque e outros *index tests* (e.g., *compensatory reserve index* (CRI)) com os

resultados de um padrão de referência (sinais vitais tradicionais – FC e pressão arterial) nos mesmos pacientes. Não consideramos estudos diagnósticos de caso-controle (por exemplo, pacientes sabidamente doentes ou saudáveis). Estudos que comparavam resultados em pacientes doentes com os resultados em pacientes relativamente saudáveis não foram considerados representativos, porque a precisão do teste diagnóstico poderia ser superestimada em tal projeto. Estudos relatando dados insuficientes para a construção da tabela “dois-por-dois” foram descritos, mas os seus dados excluídos da análise final.

#### **3.4.2 Tipo de participantes**

Foram incluídos adultos (> 18 anos de idade), independentemente do sexo e raça, com diagnóstico de suspeita de hipovolemia, que deveria ser confirmada por meio de variáveis (FC, PAS e IC).

Incluímos estudos realizados em centros de cuidados primários, bem como atendimento secundário e terciário com intuito de verificar a influência do cenário de estudo no desempenho do diagnóstico.

Além disso, foram incluídos estudos realizados em pacientes com suspeita de condições que promovam hemorragia (e.g., gravidez ectópica rôta), também, estudos em voluntários submetidos a situações que simulam hemorragia (e.g., doadores de sangue).

#### **3.4.3 Teste sob investigação (*Index test*)**

Estudos que avaliaram o IC ou suas variantes (e.g., frequência de pulso dividida pela pressão de pulso – ROPE (*pulse rate over pressure*) e índice de reserva compensatório – CRI (*compensatory reserve index*)) foram elegíveis para inclusão.

Consideramos estudos em que os desempenhos de diagnóstico de aspectos individuais do índice de choque foram avaliados separadamente ou em combinação. No caso de uma combinação, o estudo deveria descrever claramente quais testes foram incluídos na combinação e, como foram coletados e calculados (e.g., utilização de volume sistólico, pressão de pulso, ultrassonografia na avaliação conjunta de hipovolemia).

#### 3.4.4 Testes de referência

O padrão de referência preferencial foi a avaliação dos sinais vitais tradicionais FC e PA ou suas variações, isto é, frequência de pulso e componentes isolados ou combinados da pressão arterial (PAS, PAD, PAM ou pressão de pulso (calculada pela PAS - PAD)).

Se o estudo incluísse situação de hemorragia simulada (e.g., doação de sangue), a avaliação do desempenho dos testes estudados antes e depois da indução da hipovolemia foi considerada.

Ambos os testes (*index test* e testes de referência) só seriam considerados para este estudo se tivessem sido realizados no mesmo momento. Entretanto, como o IC é calculado com base nos testes de referência (FC e PAS), este estudo esteve livre do viés relacionado ao intervalo de tempo de coleta dos dados.

#### 3.4.5 Desfechos clínicos estudados

Determinamos como desfecho primário a detecção da presença de sinais de hipovolemia. Para tanto, os valores limites determinados para cada variável estudada foram PAS < 100 mm Hg, FC > 100 bpm e IC > 0,7. Ainda, realizamos análise de sensibilidade, com os seguintes valores limites: PAS < 90 mm Hg e IC > 0,9. Além desta, foi realizada análise de sensibilidade considerando

pacientes adultos (idade < 65 anos) versus idosos (idade > 65 anos). Também foi realizada a análise de sensibilidade de acordo com o tipo de hemorragia (simulada versus obstétrica).

### **3.5 Critérios de exclusão**

Seriam excluídos estudos nos quais hipovolemia foi devido à trauma ou condições clínicas como sepse, doenças cardiopulmonares ou gastrintestinais, por apresentarem grande heterogeneidade entre os estudos. Outros artigos excluídos seriam aqueles que não correlacionavam o IC com hipovolemia, além das revisões narrativas e cartas ao editor.

### **3.6 Métodos para identificação de estudos**

#### **3.6.1 Pesquisas em bases de dados eletrônicas**

A estratégia de busca foi composta apenas por termos relacionados ao IC e à hipovolemia para otimizar a sensibilidade da busca. Em relação à estratégia para identificação dos estudos incluídos nesta metanálise, optou-se por não combinar a estratégia mencionada acima com estratégias visando encontrar “estudos para diagnóstico de acurácia” (Leeflang et al., 2006; Ritchie et al., 2007 e Whiting et al., 2008). A estratégia de busca detalhada está descrita no apêndice 1.

Os estudos foram obtidos das seguintes fontes: CENTRAL (the Cochrane Library, edição 5, 2016), MEDLINE (1946 a Maio de 2016), EMBASE (1980 a Maio de 2016) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) (1982 de Maio 2016) para identificar estudos que preenchiam os critérios descritos anteriormente. Não houve restrições de idiomas. A data da última busca foi em 31 de Maio de 2016.

### 3.6.2 Pesquisas em fontes complementares

Também pesquisamos listas de referências, contatando autores especializados neste assunto para assegurar que todos os estudos sobre o tema fossem incluídos e, também, para elucidar possíveis dúvidas que surgissem no processo de análise dos dados obtidos.

## 3.7 Coleta de dados e análise

### 3.7.1 Seleção dos estudos

Dois revisores (VCA e AMFS) avaliaram independentemente os estudos identificados na literatura e solicitaram os estudos na íntegra para verificar os critérios de elegibilidade para inclusão dos dados nesta metanálise. Qualquer discordância entre estes revisores foi avaliada por um terceiro pesquisador (LHNL) quando houve necessidade. Para questões metodológicas, contamos com a participação de um quarto pesquisador (RED) especializado neste tipo de estudo.

### 3.7.2 Extração de dados

Os autores extraíram os dados de cada estudo incluído de forma independente. Para cada estudo incluído, utilizou-se um formulário padronizado para extrair as características dos participantes, testes de índice e de referência padrão, aspectos dos métodos de estudo, população do estudo (causa de hipovolemia, cuidados primários ou secundários, regiões geográfica, critérios de inclusão e exclusão, número de participantes (incluindo número de elegíveis para o estudo, número de inscritos no estudo e, número para o qual os resultados foram relatados na tabela “2x2”), amostra utilizada, padrão de referência e *index test* e seus respectivos desempenhos, incluindo as definições de resultados positivo e negativo e acompanhamento dos dados).

Para assegurar a uniformidade dos estudos selecionados, um guia foi desenvolvido – QUADAS (anexo 2). Assim, a primeira seleção, com base no título e resumo, foi feita por três autores (VCA; AMFS e LHNL) da revisão. Artigos com animais, in vitro e revisões foram excluídos nesta fase.

### **3.7.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada por meio da ferramenta QUADAS (*Handbook for DTA Reviews* 2009). QUADAS tem sido desenvolvida para utilização em revisões sistemáticas de testes diagnósticos (Whiting et al., 2009). Dois revisores (VCA e AMFS) independentes realizaram a avaliação da qualidade. Em caso de discordância, reunião de consenso foi realizada por e-mail ou teleconferência com os outros pesquisadores (LHNL e RED). Os resultados da avaliação da qualidade dos estudos individuais foram apresentados em tabela, além de um gráfico de sumário que mostra os pormenores sobre o número de estudos que preencherem cada item da qualidade. Cada item foi avaliado de forma independente como 'sim' (de forma adequada), "não" (inadequadamente abordados), ou "incerto" (falta de informação para permitir um julgamento).

### **3.7.4 Análise estatística dos dados e síntese**

As análises descritivas foram inicialmente realizadas.

A metanálise proporcional dos estudos incluídos foi realizada utilizando o software StatsDirect, versão 2.8.0. Os desfechos de interesse foram tratados como variáveis dicotômicas, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Devido às claras diferenças entre os estudos incluídos, e outras variáveis

não controláveis, o modelo de efeito aleatório foi utilizado para realizar a análise conjunta das proporções (DerSimonian et al., 1986).

Gráficos em floresta (*forest plots*) foram apresentados para resumir os dados. Cada linha horizontal no gráfico representa uma série de casos incluída na meta-análise. O efeito estimado sobre o desfecho analisado é representado por um quadrado preto sólido, e o tamanho do quadrado representa o peso do estudo correspondente na metanálise. A estimativa total combinada dos estudos é dada por um diamante não preenchido, na parte inferior do *forest plot*. As proporções combinadas de cada intervenção, e seus IC 95%, foram, então, comparadas entre si. A presença de sobreposição dos IC 95% das intervenções sugere que elas têm efeitos similares sobre o desfecho.

## ANÁLISE DE SUBGRUPOS

As análises de subgrupo são análises secundárias, nas quais os participantes são divididos em grupos de acordo com as características comuns e os desfechos analisados são realizados para determinar se algum efeito significativo do tratamento ocorre de acordo com essa característica. Nesta revisão, a análise de subgrupo foi planejada no seguinte caso:

- diferentes tipos de cenários (simulados versus estudos clínicos);
- diferentes faixas etárias (inferior a 65 anos versus igual ou superior a 65 anos)
- diferentes pontos de corte para as variáveis PAS (< 100 mm Hg versus < 90 mm Hg) e IC (> 0,7 versus > 0,9)

### 3.7.5 Investigações sobre heterogeneidade

A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o teste estatístico  $I^2$ , e significância foi assumida quando o resultado de  $I^2$  foi superior a 50%. Esta medida ilustra a porcentagem da variabilidade nas estimativas de efeito resultante de heterogeneidade, ao invés de erros de amostragem.

As fontes de heterogeneidade encontradas foram: causas de hipovolemia, diferentes pontos de corte, amostras diferentes, cenários de saúde, idade dos participantes, diferenças no tempo dos testes e as características do desenho do estudo. Nós utilizamos análises de sensibilidade para investigar se os resultados encontrados foram robustos e condizentes com a metodologia descrita (isto é, espectro representativo do QUADAS, teste de referência apropriado).

## **4 RESULTADOS**

#### 4.1 Seleção de estudos

Foram identificados 121.648 citações a partir das buscas nas bases de dados (Figura 2). Após seleção por título e resumo, obtiveram-se cópias completas de 87 artigos potencialmente elegíveis para inclusão na revisão. Destes, 73 artigos não preencheram por completo os critérios de inclusão e foram excluídos, pois se tratavam de outras questões clínicas e/ou eram revisões, de avaliação de variantes do IC ou de cartas ao editor. (Quadro A).

Quadro A – Descrição dos estudos excluídos

Identificação do estudo	Razão de exclusão
DeMuro et al., 2013; Guyette et al., 2015; Yomoto et al., 2014; Sloan et al., 2014; Singh et al., 2014; Toccaceli et al., 2015; Liu et al., 2015; Olausson et al., 2015; Acker et al., 2015; Newgard et al., 2014; Pandit et al., 2014; King et al., 1996; Rady et al., 1994; Mutschler et al., 2013; Newgard et al., 2010; McNab et al., 2012; Mcnab et al., 2013; Burri C, 1968; Yang et al., 2013; Vandromme et al., 2011; Akilli et al., 2010; Thom et al., 2010; Ott et al., 2000; Newgard et al., 2007; Cannon et al., 2009; Chen et al., 2009; Paladino et al., 2011; Zarzaur et al., 2010; Bruijns et al., 2013; Salottolo et al., 2013; Hagiwara et al., 2010; Chuang et al., 2016	Hipovolemia devido ao trauma
Tseng et al., 2015; McCall et al., 2015; Kilic et al., 2014; Huang et al., 2014; Wilson et al., 2014; Kirkland et al., 2013; Talmor et al., 2007; Rady et al., 1996; Keller et al., 2010; Rady et al., 1992;	Hipovolemia devido à causa clínica (sepse, doença cardiopulmonar, gastrointestinal, etc.)
Franchin et al., 2015; Edla et al., 2015; Pasquier et al., 2015;	Carta ao Editor

Pasquier et al., 2011; Tourtier et al., 2011; Li et al., 2013; Ley et al., 2012; Tourtier et al., 2010; Tourtier et al., 2010; Pasquier et al., 2011; Pasquier et al., 2012;	
Olaussen et al., 2014; Polena et al., 2015; Zaritsky et al., 2013; Rady M, 1992;	Revisões narrativas
Le Bas et al., 2014; Kahyaoglu et al., 2006; Karger et al., 2006; Moulton et al., 2013; Ardagh et al., 2001; Zarzaur et al., 2008; Liu et al., 2012; Tanaka et al., 2016; Chuang et al., 2016;	Estudos utilizando variantes do IC
Rappaport et al., 2013; Metoki et al., 2012;	Estudos apresentando valores normais de IC
El Ayadi et al., 2016; Rady et al., 1992; Jones et al., 2004;	Pacientes previamente hipovolêmicos
Witting e Gallagher, 2003;	Estudo no qual se avaliou a variação ortostática do IC, sem hipovolemia
Schafer et al., 2013;	Estudo no qual se avaliou sensibilidade barorreflexa de pacientes saudáveis
Trivedi et al., 2015	Estudo no qual se avaliou hipotensão após intubação orotraqueal

## 4.2 Descrição dos Estudos Incluídos

### 4.2.1 Estudos incluídos

O total de 14 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática, perfazendo o total de 1757 participantes, sendo oito estudos coortes transversais de hipovolemia simulada (Van Sickle et al., 2013; Witting e Smithline, 1996; Birkhahn et al., 2005; Durukan et al., 2009; Campbell et al., 2012; Hanson et al.,

1998; Nadler et al., 2014 e Simon et al., 2015) e seis estudos com cenário de hemorragia de natureza clínica obstétrica (Onah et al., 2006; Sohn et al., 2013; Birkhahn et al., 2002; Birkhahn et al., 2003; Era et al., 2015; Nathan et al., 2014).

Como meio de obtenção de dados completos e confiáveis, entramos em contato com os autores via email. Sete autores ou coautores responderam aos emails enviados: Van Sickle et al., 2013; Witting e Smithline, 1996; Campbell et al., 2012; Simon et al., 2015; Sohn et al., 2013; Era et al., 2015 e Nathan et al., 2014.

Dentre os estudos incluídos, apenas seis (Van Sickle et al., 2013; Witting e Smithline, 1996; Campbell et al., 2012; Sohn et al., 2013 e Birkhahn et al., 2003; Nathan et al., 2014) foram selecionados para avaliação na metanálise proporcional, dos quais três foram provindos de estudos de coorte transversal simulados (Van Sickle et al., 2013; Witting e Smithline, 1996 e Campbell et al., 2012), perfazendo o total de 467 participantes e três de pacientes obstétricas (n = 411) (Sohn et al., 2013 e Birkhahn et al., 2003; Nathan et al., 2014). As características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática estão descritas nos Quadros B e C.

Quadro B – Características dos estudos de hemorragia simulada incluídos na análise qualitativa

Identificação do estudo	n	Crêterios de inclusãõ	Intervençãõ	Desfechos avaliados
Van Sickle et al.; 2013	15	Adultos saudáveis	Aplicação da <i>LBNP</i>	Comparaçãõ do IC com sinais vitais tradicionais e <i>CRl</i> em hipovolemia simulada
Witting e Smithline, 1996	336	Adultos saudáveis	Retirada de 450ml de sangue	Comparaçãõ do IC em posiçãõ ortostática com sinais vitais em hipovolemia simulada
Birkhahn et al., 2005	46	Adultos saudáveis	Retirada de 450ml de	Comparaçãõ do IC com FC e PAS na

			sangue	detecção precoce de hipovolemia simulada
Durukan et al., 2009	50	Adultos saudáveis	Retirada de 450ml de sangue	Comparação do IC com FC e PAS na detecção precoce de hipovolemia simulada
Campbell et al., 2012	116	Adultos saudáveis	Retirada de 470ml de sangue	Comparação do IC com ROPE, FC e PAS em hipovolemia simulada
Hanson et al., 1998	19	Adultos saudáveis	Aplicação de <i>LBNP</i>	Comparação do IC com FC, PAS e distância sistólica por ultrassonografia em hipovolemia simulada
Nadler et al., 2014	230	Adultos saudáveis	Retirada de 450ml de sangue	Comparação IC com FC, PAS e <i>CRI</i> em hipovolemia simulada
Simon et al., 2015	22	Homens saudáveis	Aplicação de <i>LBNP</i>	Comparação do IC com sinais vitais tradicionais, VS, VVS e VPP em hipovolemia simulada

n = número total de participantes em cada estudo. *LBNP* = low-body negative pressure. IC = índice de choque. VS = volume sistólico. VVS = variação de volume sistólico. VPP = variação de pressão de pulso.

Quadro C – Características dos estudos em pacientes obstétricas incluídos na análise qualitativa

Identificação do estudo	n	Crítérios de inclusão	Intervenção	Desfechos avaliados
Onah et al., 2006	152	Gestantes com sangramento no primeiro trimestre	Aferição dos sinais vitais	Comparação do IC com sinais vitais tradicionais em prever ruptura de gestação ectópica
Sohn et al., 2013	126	Puérperas com sangramento pós-parto	Aferição dos sinais vitais	Validação do IC como preditor de hemotransfusão maciça
Birkhahn et al.,	280	Gestantes	Aferição dos	Validação do IC como

2002		com sangramento no primeiro trimestre	sinais vitais	preditor de ruptura de gestação ectópica
Birkhahn et al., 2003	52	Gestantes com sangramento no primeiro trimestre	Aferição dos sinais vitais	Comparação do IC com sinais vitais tradicionais em predizer ruptura de gestação ectópica
Era et al., 2015	80	Gestantes com sangramento	Aferição dos sinais vitais	Validação do IC como preditor de hemotrasfusão maciça
Nathan et al., 2014	233	Puérperas com sangramento pós-parto	Aferição dos sinais vitais	Comparação do IC com sinais vitais tradicionais na hemorragia pós-parto

n = número total de participantes em cada estudo. IC = índice de choque

### 4.3 Desenho dos estudos

Oito estudos foram considerados prospectivos, observacionais, simulados, realizados com indivíduos adultos saudáveis (Van Sickle et al., 2013; Witting e Smithline, 1996; Birkhahn et al., 2005; Durukan et al., 2009; Campbell et al., 2012; Hanson et al., 1998; Nadler et al., 2014 e Simon et al., 2015), enquanto que os seis outros foram realizados com pacientes gestantes ou puérperas (Onah et al., 2006; Sohn et al., 2013; Birkhahn et al., 2002; Birkhahn et al., 2003; Era et al., 2015; Nathan et al., 2014). Destes, dois estudos são prospectivos, observacionais (Onah et al., 2006; Birkhahn et al., 2002) e os outros quatro são retrospectivos (Sohn et al., 2013; Birkhahn et al., 2003; Era et al., 2015; Nathan et al., 2014).

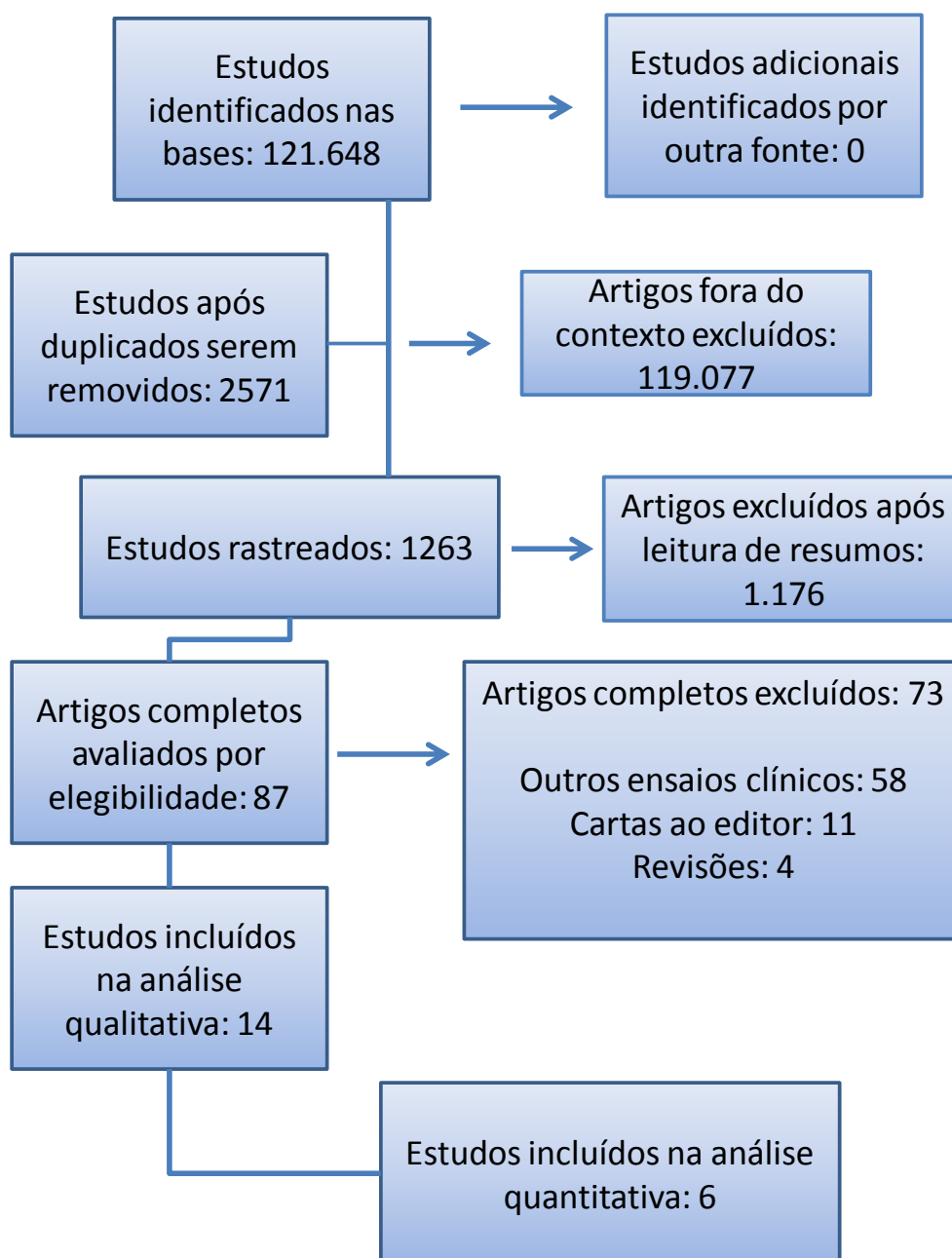


Figura 2 – Fluxograma da revisão sistemática.

## 4.4 Participantes dos estudos incluídos

### 4.4.1 Estudos com hipovolemia simulada

Dentre os trabalhos com hemorragia simulada selecionados neste estudo, houve variação na seleção dos participantes. Nadler et al. (2014) selecionaram 230 doadores de sangue saudáveis das bases militares de Israel, homens e mulheres, com idade entre 21 e 23 anos, seguindo como elegibilidade os critérios do Banco de Sangue Nacional, porém sem reportar se os participantes faziam uso de medicamentos ou tinham algum hábito social capaz de alterar os resultados do teste.

Os trabalhos de Birkhahn et al. (2005) e Durukan et al. (2009) incluíram pacientes doadores de sangue saudáveis. Os critérios de exclusão adotados foram pacientes que estivessem com temperatura corporal acima de 38°C, hemoglobina < 11mg/dl, idade < 17 anos, peso < 50kg, além de pacientes gestantes. Deste modo, Birkhahn et al. (2005) selecionaram 46 pacientes, com idade entre 17 e 66 anos, prevalecendo mulheres (65%) entre os avaliados. Por sua vez, Durukan et al. (2009) analisaram 50 adultos, entre 18 e 55 anos, sendo a maioria do sexo masculino (96%).

Witting e Smithline (1996) incluíram em seu estudo participantes saudáveis que eram doadores de bancos de sangue, desde que não fosse a primeira vez como doadores, e eliminou aqueles com doenças coexistentes para minimizar efeitos vasovagais. Foi o único estudo que comparou sujeitos com idade inferior ou igual ou superior a 65 anos em seus resultados. Foram arrolados no trabalho 345 indivíduos, sendo 292 indivíduos com idade inferior a 65 anos e 44 com idade igual ou superior a 65 anos.

O estudo de Campbell et al. (2012), diferentemente dos outros que trabalharam com doadores voluntários, não excluiu pessoas com diabetes nem aqueles em uso de antihipertensivos. Foram avaliados 116 adultos entre 17 e 65 anos, sendo em igual número homens e mulheres.

Van Sickle et al. (2013) selecionaram 15 pacientes, homens (n=7) e mulheres (n=8), submetidos a exame físico e médico para garantir suas participações no estudo. As mulheres realizaram teste de urina 24 horas antes do experimento para excluir possível gestação. Além disso, todos sujeitos foram instruídos a manter seu ritmo de sono normal, abster-se de exercícios físicos, cafeína ou qualquer outro estimulante autonômico, incluindo medicamentos 24 horas antes do estudo. Como se tratava de experimento com o aparelho de LBNP, os sujeitos foram familiarizados com o laboratório, o protocolo e o procedimento, a fim de evitar variações fisiológicas que pudessem modificar a avaliação. Hanson et al. (1998) também utilizaram a abstinência de alimentos e tabaco como meio de evitar alterações hemodinâmicas, entretanto por um período de apenas 3h antes da aplicação do LBNP. Além disso, todos os indivíduos foram questionados antes do estudo se haviam esvaziado suas bexigas, a fim de evitar potenciais reflexos autonômicos. Neste estudo foram selecionados 19 sujeitos previamente saudáveis, com idade entre 21 e 48 anos.

Simon et al. (2015) avaliaram 22 homens saudáveis, com idade entre 23 e 53 anos, submetidos à pressão negativa (LBNP) simulando hipovolemia central. Os voluntários foram instruídos a evitar cafeína somente no dia do estudo. Apenas consideraram-se para o estudo sujeitos sem doença cardiovascular ou neuropatias conhecidas.

#### 4.4.2 Estudos em pacientes obstétricas

Nathan et al. (2014) e Sohn et al. (2013) avaliaram puérperas com quadro de hemorragia pós-parto, indiferente se por via vaginal ou cesariana. No primeiro (Nathan et al., 2014), os autores coletaram informações na primeira hora após reconhecimento de perda sanguínea maior do que 1500ml em 233 mulheres. Já o estudo de Sohn et al. (2013) foi menos permissivo quanto ao sangramento e apresentou dados de 126 puérperas que apresentaram hemorragia de 500ml ou mais ocorrido dentro de 24 horas após o parto. Neste estudo, pacientes foram excluídas se tivessem recebido transfusão sanguínea de mais de um concentrado de hemácias antes da chegada ao Departamento de Emergência.

Era et al. (2015) analisaram dados de 80 mulheres, gestantes ou puérperas, a fim de correlacionar a causa da hemorragia com a utilidade de indicadores de choque utilizados para avaliar a necessidade para transfusão sanguínea. As pacientes eram selecionadas se apresentassem pelo menos um dos seguintes critérios: perda sanguínea estimada de 2000ml ou mais; nível de fibrinogênio de 150mg/dl ou menos; hemoglobina de 7g/dl ou menor; escore JSOG DIC (*Japan Society of Obstetrics and Gynecology*) de 8 ou maior ou  $IC \geq 1$ .

Mulheres que apresentaram sangramento no primeiro trimestre de gravidez foram avaliadas em três estudos (Birkhahn et al., 2002; Birkhahn et al., 2003 e Onah et al., 2006). Birkhahn et al. (2002) avaliaram 280 gestantes com idade entre 21 e 34 anos, alocadas em grupos de pacientes com sangramento vaginal devido à gravidez ectópica ou não. O mesmo grupo de pesquisadores (Birkhahn et al., 2003) estudou 52 mulheres grávidas com idade entre 28 e 35 anos a fim de correlacionar sinais vitais e hemoperitônio devido à gravidez ectópica rôta

ou não-rôta. Seguindo a mesma linha, Onah et al. (2006) avaliaram 152 gestantes com diagnóstico de sangramento até a 12<sup>a</sup> semana de gravidez, com idade entre 15 e 42 anos.

#### 4.5 Tipos de intervenções

Dos quatorze estudos selecionados, em seis (Birkhahn et al., 2002; Birkhahn et al., 2003; Onah et al., 2006; Sohn et al., 2013; Nathan et al., 2014 e Era et al., 2015) não houve intervenção pois tratavam-se de pacientes gestantes ou puérperas que já apresentavam sangramento, sendo portanto, avaliadas por meio dos sinais vitais tradicionais (PA e FC), a partir dos quais obteve-se o valor do IC utilizado em nossa revisão. Nas três primeiras referências citadas, a ultrassonografia abdominal foi usada para definir diagnóstico e conduta terapêutica após avaliação clínica inicial.

Três estudos utilizaram o aparelho de LBNP em indivíduos saudáveis para obtenção dos valores do IC. Van Sickle et al. (2013) submeteram seus investigados a protocolo de LBNP que consistia em um período de 5 minutos (min) de repouso, seguido de descompressão na câmara em incrementos de -- 15 mmHg até atingir -- 60 mmHg, quando, a partir daí, aplicava-se incrementos adicionais de -- 10mmHg a cada 5 min até o início de descompensação hemodinâmica, que era definida pela combinação de dois critérios: redução da PAS  $\leq$  100mmHg e solicitação voluntária do sujeito de interromper a aplicação da pressão negativa devido sintomas pré-síncope. Pressões negativas de até -- 80 mmHg foram alcançadas em quatro sujeitos. Já no estudo de Hanson et al. (1998), os indivíduos permaneceram em repouso por 30 min na câmara de LBNP, iniciando a simulação em -- 20 mmHg e progredindo em igual proporção até -- 60

mmHg, a cada 5 min, quando era interrompido o processo. Simon et al. (2015) aplicaram pressão inicial de -- 40mmHg atingindo posteriormente -- 60mmHg, quando o estudo era finalizado. Nesta última pesquisa era solicitado que cada indivíduo respirasse profunda e lentamente (frequência de 6irpm) entre cada variação descompressiva.

Os outros cinco estudos simulados foram realizados a partir de doação de sangue por doadores saudáveis. Witting et al. (1996), Nadler et al. (2014), Birkhahn et al. (2005) e Durukan et al. (2009) retiraram 450 ml de sangue dos voluntários, sendo relatado pelos dois últimos que esta exsanguinação durava em torno de 20min. Já Campbell et al. (2012) retiraram 470ml de sangue de seus doadores, também em 20min. A variação entre estes estudos foi o posicionamento dos doadores no momento da doação e da aferição final dos sinais vitais, além da forma de obter estes valores. No estudo de Campbell et al. (2012) os sinais vitais foram aferidos manualmente com os pacientes em posição supina antes e após a doação. Já os voluntários do estudo de Durukan et al., 2009 permaneceram em posição semi-supina antes e após a retirada de sangue e os sinais vitais foram aferidos manualmente por uma única pessoa. Witting e Smithline (1996) e Birkhahn et al. (2005) aferiram manualmente PA e FC, inicialmente com os participantes sentados, no caso de Witting e Smithline, e deitados, no estudo de Birkhahn et al. Em ambos os estudos, os autores também aferiram os sinais vitais com os indivíduos em pé, 2 min (Witting e Smithline, 1996) ou 5 min após a doação de sangue (Birkhahn et al., 2005). Nadler et al. (2014) não reportaram o posicionamento de seus investigados, mas citaram que, diferentemente dos outros, utilizaram monitor automatizado para aferir os sinais vitais.

#### 4.6 Tipos de desfechos analisados

Todos os estudos simulados incluídos nesta revisão analisaram parâmetros fisiológicos capazes de identificar precocemente, ainda na fase compensatória, perda volêmica aguda. Van Sickle et al. (2013) e Nadler et al. (2014) avaliaram por intermédio de um modelo de análise computadorizada de ondas arteriais se o IRC (Índice de Reserva Compensatório) é indicador mais precoce de descompensação hemodinâmica do que o IC.

Birkhahn et al. (2005) e Durukan et al. (2009) compararam o IC com os sinais vitais tradicionalmente utilizados na avaliação de perda sanguínea (PA e FC). De forma semelhante, Witting e Smithline (1996) avaliaram qual parâmetro fisiológico seria mais precoce na análise de hipovolemia aguda. Contudo, ele mensurou e comparou a variação ortostática destes sinais vitais, alegando que esta variação pode detectar, acuradamente, a perda de volume sanguíneo circulante não observada com a aferição dos sinais vitais em posição supina. Simon et al. (2015) também examinaram o poder diagnóstico do monitoramento de sinais vitais não-invasivos em situação de hipovolemia aguda simulada.

Campbell et al. (2012), propondo um novo método de detecção precoce de hipovolemia, compararam o ROPE com IC. Já, Hanson et al. (1998) confrontaram os efeitos de perda volêmica simulada na FC, na PA e no IC com o *stroke distance* (SD), medida por meio ultrassonográfico como índice de volume sistólico cardíaco.

Dentre os estudos que avaliaram gestantes e puérperas, houve três estudos que procuraram determinar os valores preditivos de sinais vitais não-invasivos na detecção de gravidez ectópica róta. Onah et al. (2006) e Birkhahn et

al (2002) avaliaram a utilidade do IC em diferenciar a gestação ectópica róta da não-róta e de outras causas de sangramento no primeiro trimestre da gravidez, como, por exemplo, abortamento. O mesmo grupo de pesquisadores, em outro estudo (Birkhahn et al., 2003), correlacionou, além da gravidez tubária, o IC com o grau de hemoperitônio em gestantes com hemorragia.

Outros três trabalhos avaliaram a utilidade de indicadores de choque, como o IC, em prever a necessidade para hemotransfusão em pacientes, gestantes ou puérperas, com hemorragia. Sohn et al. (2013) analisaram o IC inicial no departamento de emergência em pacientes com hemorragia pós-parto primária e o correlacionou com a necessidade de transfusão maciça de concentrado de hemácias (CH) ( $\geq 10$  U) dentro das 24 horas iniciais de tratamento. Em avaliação semelhante, o estudo de Era et al. (2015) ainda incluiu a necessidade de transfusão de plasma fresco congelado (PFC) como desfecho predito por indicadores de choque (JSOG score, níveis de fibrinogênio e hemoglobina (Hb), perda sanguínea estimada e IC). Já, Nathan et al. (2014) avaliaram o IC como indicador precoce de outros eventos maternos adversos decorrentes de hemorragia pós-parto, além transfusão de hemoconcentrados: admissão em UTI, níveis de Hb  $< 7$ mg/dl e intervenção cirúrgica invasiva.

Os estudos simulados avaliaram se o IC era preditor mais precoce ou não, na avaliação de hipovolemia, do que os sinais vitais tradicionais (FC e PAS). Van Sickle et al. (2013), assim como Nadler et al. (2014), concluíram que o IC não prediz o choque hipovolêmico mais precocemente do que FC e PAS, mesmo que em seus estudos, após a indução da hipovolemia, terem encontrado valores de IC acima do aceito como normal (0,81 e 0,72, respectivamente), comparativamente a valores de FC (87 e 85 bpm, respectivamente) e de PAS (111 e 119 mmHg,

respectivamente) dentro dos limites considerados normais. Já, Hanson et al. (1998) e Simon et al. (2015) sugeriram que o IC somente seria melhor índice diagnóstico de hipovolemia quando comparado à PAS isoladamente, mas não quando comparado à FC. O primeiro encontrou, após a hipovolemia simulada, IC de 0,68, enquanto o segundo, IC de 0,95, principalmente às custas de taquicardia, conforme o mesmo concluiu. Os outros quatro estudos simulados (Witting e Smithline, 1996; Birkhahn et al., 2005; Durukan et al., 2009 e Campbell et al., 2012) sugeriram ser o IC melhor preditor precoce de hipovolemia do que os sinais vitais tradicionais. Birkhahn et al. e Durukan et al. sugeriram utilizar IC > 0,7 na avaliação do choque, pois encontraram em seus estudos, após a simulação, IC de 0,75 e 0,76, respectivamente. Os outros não citaram o valor acima do qual o IC é capaz de determinar hipovolemia.

Dentre os estudos com pacientes obstétricas, Onah et al. (2006) indicaram que o IC tem um alto valor preditivo positivo (VPP) para gestação ectópica rôtta e sugeriu utilizar um IC > 0,935 nestas avaliações. Da mesma forma, Birkhahn et al., em seus dois estudos (Birkhahn et al., 2002 e Birkhahn et al., 2003) concluíram que o IC é melhor preditor de ruptura de gestação ectópica do que FC ou PAS isolados e sugeriram utilizar os valores de IC > 0,85 e IC > 0,7, respectivamente, para o diagnóstico de hemorragia nas gestantes. Já, Sohn et al. (2013) concluíram que o IC foi independentemente associado com necessidade para transfusão maciça em pacientes com hemorragia pós-parto, utilizando como valor limite o IC > 0,7. Diferentemente, Era et al. (2015) sugeriram que não há vantagens em se utilizar o IC na abordagem inicial das hemorragias obstétricas com conseqüente necessidade de hemotransfusão. O estudo de Nathan et al.

(2014) opinou que  $IC \geq 0,9$  é um bom preditor para admissão precoce em UTI ou abordagem cirúrgica.

## 4.7 Qualidade metodológica

### 4.7.1 Risco de viés nos estudos incluídos

O sumário da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pode ser observado nas figuras 3 e 4. Em geral, nenhum dos estudos pode ser considerado como alto risco de viés. Contudo, pode-se considerar que há risco de viés baixo a incerto nos estudos devido à forma de obtenção dos sinais vitais utilizados para calcular o IC.

- **Viés de informação**

Houve variação na maneira de aferir a FC e a PA dos investigados. Em alguns estudos, relatou-se a utilização do método auscultatório para aferição dos sinais vitais, enquanto que, em outros, a aferição foi realizada por meio de monitores automáticos. Nos dois modos existe a possibilidade de viés de informação: 1. no meio mais tradicional (método manual), a experiência de quem afere é importante, além de que os Sons de Korotkoff são muitas vezes difíceis de auscultar durante episódios de hipotensão ou acentuada vasoconstrição periférica; 2. os monitores automáticos modernos, apesar de parecerem mais confiáveis, também utilizam manguito de esfigmomanômetro, e o tamanho inadequado deste para um determinado paciente, pode ocasionar em variações dos resultados do exame.

Dentre os estudos simulados, Van Sickle et al. (2013) e Simon et al. (2015) utilizaram monitores digitais para avaliação contínua da pressão arterial (Finometer® e Finapres 2300®, respectivamente). Hanson et al. (1998), Witting e

Smithline (1996) e Nadler et al. (2014) utilizaram monitores oscilométricos com manguito (Propaq 102®, Dinamap® e Omrom®, respectivamente). Birkhahn et al. (2005) e Durukan et al. (2009) utilizaram o método auscultatório. Dentre os estudos com pacientes clínicos, Onah et al. (2006) e Sohn et al. (2013) utilizaram o modo tradicional auscultatório. Birkhahn et al. (2002) relataram que utilizaram o monitor Model 1846SX da Critikon®. Os outros três estudos (Birkhahn et al., 2003; Era et al., 2015 e Nathan et al., 2014) não relataram a forma como aferiram a PA e FC.

- **Viés de seleção**

Os estudos clínicos apresentaram metodologias diferentes entre si, o que pode ter gerado chance de viés durante a seleção dos pacientes. Os estudos de Onah et al. (2006) e Birkhahn et al. (2002) foram estudos prospectivos, longitudinais, consecutivos e não-randomizados. Por ter realizado o estudo em uma população específica (africanos), Onah et al. (2006) deduziram que o IC pode mostrar variações geográficas e que cada população pode ter seu próprio valor de referência. Os outros quatro estudos (Sohn et al. (2013), Birkhahn et al. (2003), Era et al. (2015) e Nathan et al. (2014)), foram retrospectivos, com todos os potenciais erros inerentes à este tipo de estudo. Sohn et al. (2013), diferentemente dos outros estudos retrospectivos citados anteriormente, limitaram seu estudo a pacientes selecionados na sala de emergência (SE), não incluindo a unidade de obstetrícia. Além disso, excluíram pacientes que haviam recebido transfusão de concentrados de hemácias antes da admissão na SE.

Dentre os estudos simulados, a inclusão de indivíduos saudáveis, euvolêmicos, a maioria jovens (exceto no trabalho de Witting et al. (1996)), pode ter gerado viés de seleção. Portanto, o fato de doadores de sangue não

representarem a população em geral por serem, geralmente, isentos de doenças, aumenta a chance de vieses metodológicos. Ainda em relação a este tipo de viés, Simon et al. (2015) restringiram ainda mais sua amostra por não incluírem indivíduos do sexo feminino em seu estudo.

- **Viés de detecção**

A avaliação dos sinais vitais tradicionais (PA e FC) e, por conseguinte, o cálculo do IC em cenário clínico de sala de emergência, pode levar à superestimação dos dados. Dor, ansiedade, pacientes em uso crônico de medicamentos que possam alterar PA e FC (por exemplo, beta-bloqueadores), são fatores confundidores de aferição destes sinais.

Além disso, nos estudos simulados que utilizaram doadores de sangue (Witting e Smithline, (1996), Birkhahn et al. (2005), Durukan et al. (2009), Campbell et al. (2012) e Nadler et al. (2014)), os dados antropométricos dos investigados não foram informados. Estes dados são importantes a fim de avaliar se a quantidade de sangue retirada (450-470ml) foi capaz de causar hipovolemia suficiente para promover alterações fisiológicas em certos indivíduos.

- **Outros vieses**

Não houve outros vieses nos estudos incluídos.

A revisão dos julgamentos dos estudos incluídos acerca de cada item de risco de viés está apresentada nas figuras 3 e 4.

Figura 3 – Porcentagem dos estudos incluídos apresentando baixo, incerto ou alto risco de viés para seleção dos pacientes, index teste, padrão-ouro, fluxo e momento de coleta de dados.

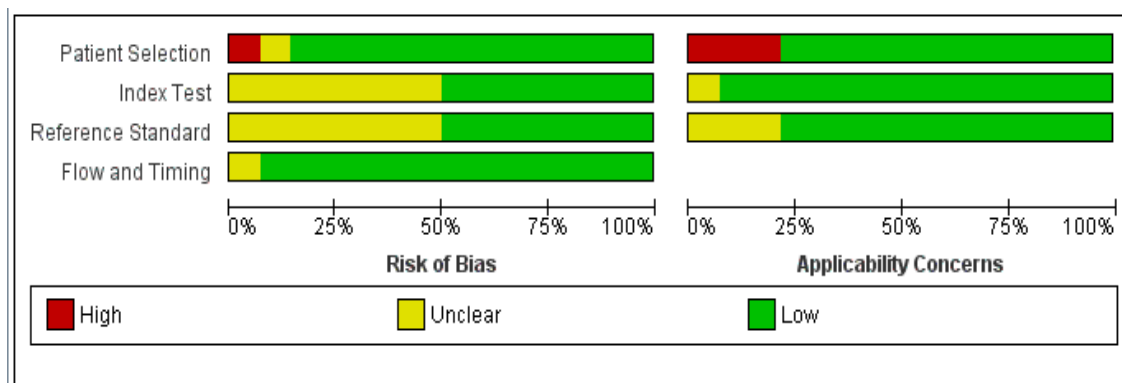


Figura 4 – Julgamento do risco de viés dos estudos incluídos sobre seleção dos pacientes, index teste, padrão-ouro e fluxo e momento de coleta de dados.

Legenda: + baixo risco de viés; ? nível incerto de viés; -- alto risco de viés.

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Birkhahn 2002	+	?	+	+	+	+	+
Birkhahn 2003	-	?	+	+	+	?	+
Birkhahn 2005	?	?	?	?	-	+	?
Campbell 2012	+	?	+	+	+	+	+
Durukan 2009	+	+	+	+	+	+	+
Era 2015	+	+	?	+	+	+	+
Hanson 1998	+	?	+	+	+	+	+
Nadler 2014	+	+	+	+	+	+	+
Nathan 2014	+	+	?	+	+	+	+
Onah 2006	+	?	?	+	+	+	?
Simon 2015	+	+	?	+	+	+	+
Sohn 2013	+	+	+	+	+	+	+
Van Sickle 2013	+	+	?	+	-	+	+
Witting 1996	+	?	?	+	-	+	?

## 4.8 Efeito das intervenções

A comparação do índice de choque (IC) com os sinais vitais tradicionais (FC e PAS) permitiu realizar o ensaio de identificação de hipovolemia como o desfecho do trabalho. A análise do grupo total do trabalho, ou seja, dos pacientes dos estudos simulados e dos obstétricos, além do exame dos subgrupos serão descritos a seguir, na forma de metanálise proporcional. Avaliaram-se os grupos, primeiramente, utilizando os seguintes limites para os sinais vitais: IC > 0,7, PAS < 100 mmHg e FC > 100 bpm. Posteriormente, os grupos foram analisados com valores mais rigorosos para o IC e a PAS (> 0,9 e < 90 mmHg, respectivamente). Foram incluídos nesta metanálise três estudos simulados (Van Sickle et al. (2013), Witting e Smithline (1996) e Campbell et al. (2012)) e três estudos com pacientes obstétricas (Sohn et al. (2013), Nathan et al. (2014) e Birkhahn et al. (2003)). Para cada avaliação de grupo e subgrupos foi realizada análise de sensibilidade, onde se excluiu o estudo de Van Sickle et al. devido à identificação de que este estudo poderia estar alterando o resultado do nosso trabalho, pois os sinais vitais e o índice de choque foram registrados somente quando os pacientes apresentavam síncope, ou seja, já apresentavam um grau de hipovolemia central mais avançado, provavelmente promovendo, assim, alterações significativas nos sinais vitais e influenciando o resultado final deste estudo.

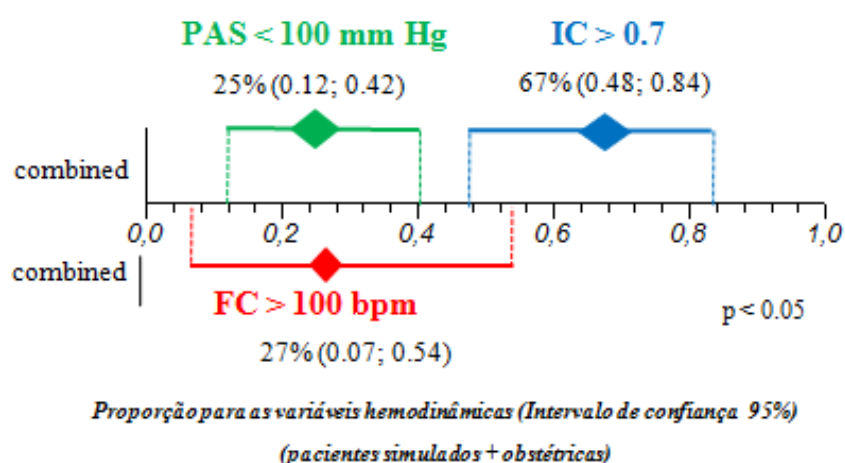
### 4.8.1 Índice de choque > 0,7

- **Pacientes simulados + Pacientes obstétricas**

Esta avaliação incluiu todos os trabalhos selecionados para a metanálise (Van Sickle et al. (2013), Witting e Smithline (1996) e Campbell et al. (2012), Sohn et al. (2013) e Birkhahn et al. (2003)).

A metanálise proporcional mostrou que houve diferença estatisticamente significativa na proporção da detecção de hipovolemia, favorecendo o uso do índice de choque (IC) > 0,7 quando comparado à pressão arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg, quando estudos com hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas foram incluídos na análise, visto que não há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%. Entretanto, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando comparamos o IC > 0,7 com a frequência cardíaca (FC) > 100 bpm, pois há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, assim como não há diferença entre a PAS < 100 mmHg e a FC > 100 bpm (Figura 1 e Quadro 1).

**Figura 5** – Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas.

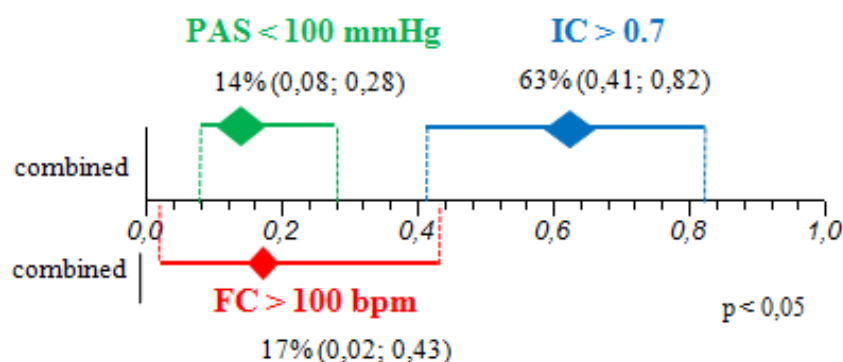


- Análise de sensibilidade

Excluindo-se o estudo de Van Sickle et al. (2013) os resultados não se alteraram, ou seja, a diferença estatisticamente significativa foi mantida, indicando o uso do índice de choque (IC) > 0,7 em detrimento à pressão arterial sistólica

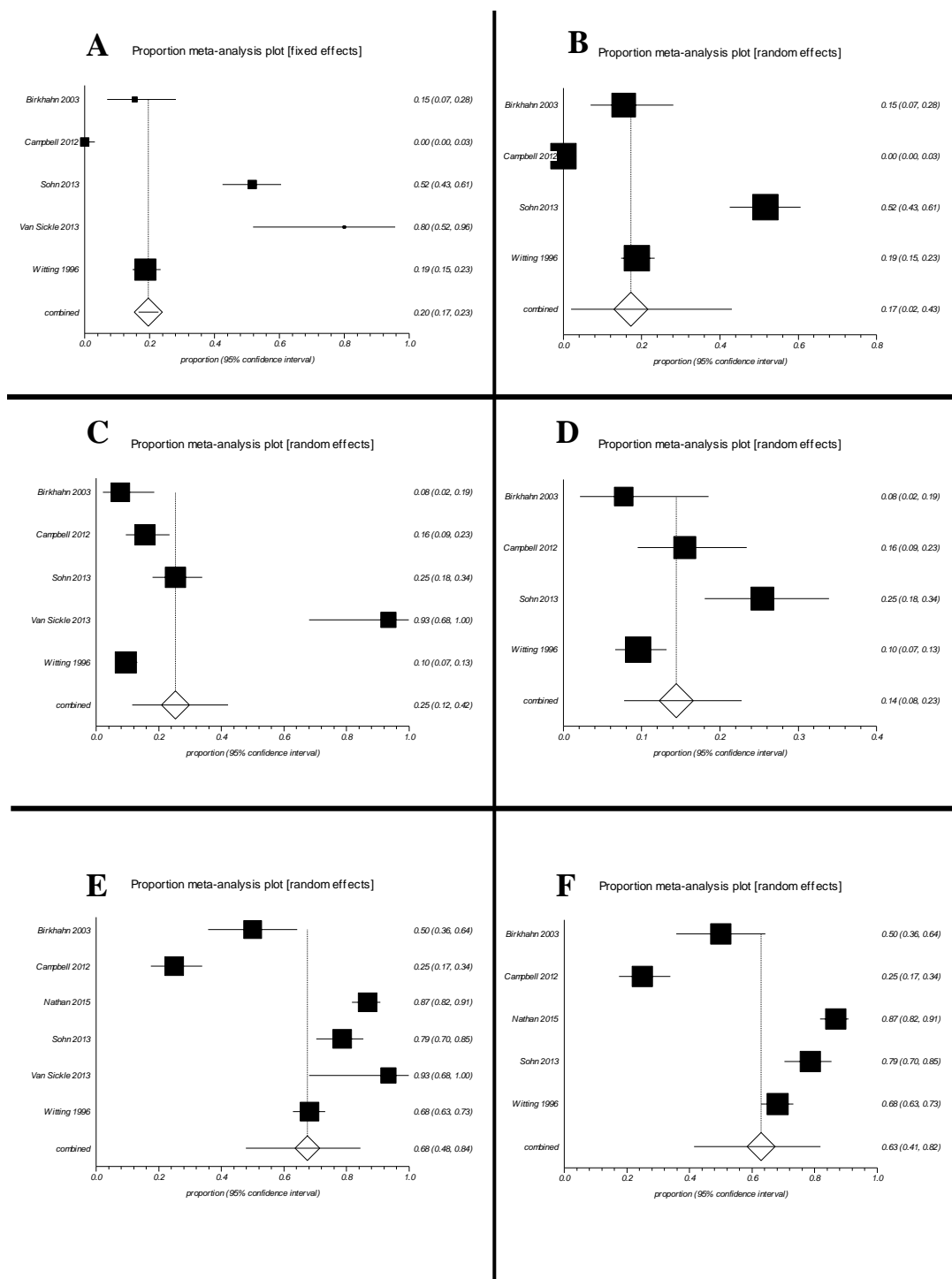
(PAS) < 100 mmHg na detecção de hipovolemia, quando estudos com hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas foram incluídos na análise, visto que não há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa quando comparamos o IC > 0,7 e a frequência cardíaca (FC) > 100 bpm, pois há sobreposição dos intervalos de confiança 95%, assim como não há diferença entre a PAS < 100 mmHg e a FC > 100 bpm. (Figura 2).

**Figura 6** – Análise de sensibilidade, excluindo-se estudo de Van Sickle et al., 2013. Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas.



*Proporção para as variáveis hemodinâmicas (Intervalo de confiança 95%)  
Análise de sensibilidade (pacientes simulados + obstétricas)*

**Quadro 1:** Metanálise proporcional, incluindo os estudos de hipovolemia simulada e os estudos na população obstétrica. Gráficos de floresta. A – Frequência cardíaca > 100 bpm. B - Frequência cardíaca > 100 bpm (análise de sensibilidade). C – Pressão arterial sistólica < 100 mm Hg. D – Pressão arterial sistólica < 100 mm Hg (análise de sensibilidade). E – Índice de choque > 0,7. F – Índice de choque > 0,7 (análise de sensibilidade).

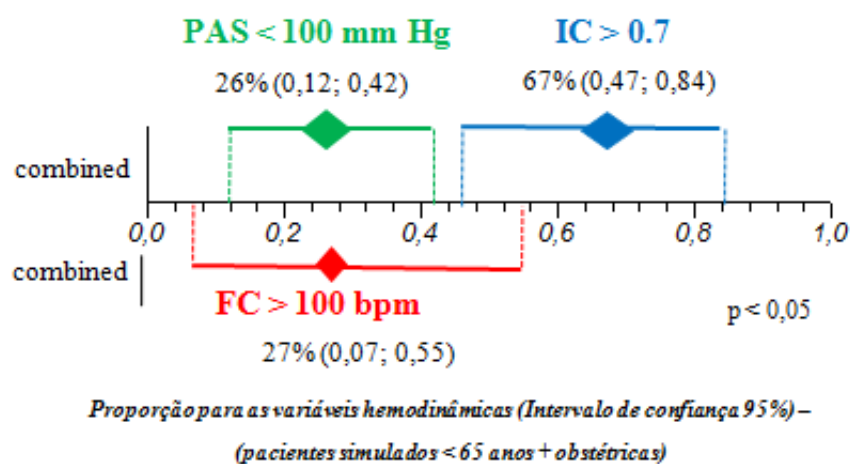


- **Pacientes simulados com idade inferior a 65 anos + Pacientes obstétricas**

Esta análise foi realizada incluindo-se todos os estudos selecionados para a metanálise excluindo-se os pacientes maiores de 65 anos, que se encontravam, exclusivamente, no estudo simulado de Witting e Smithline (1996).

Diferença na proporção da detecção de hipovolemia está presente, favorecendo o uso do índice de choque (IC) > 0,7 quando comparado à pressão arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg, quando estudos com hipovolemia simulada em pacientes com idade inferior a 65 anos e estudos em pacientes obstétricas são incluídos na análise, visto que não há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando comparamos o IC > 0,7 e a frequência cardíaca (FC) > 100 bpm, pois há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, assim como não há diferença entre a PAS < 100 mmHg e a FC > 100 bpm (Figura 1 e Quadro 2).

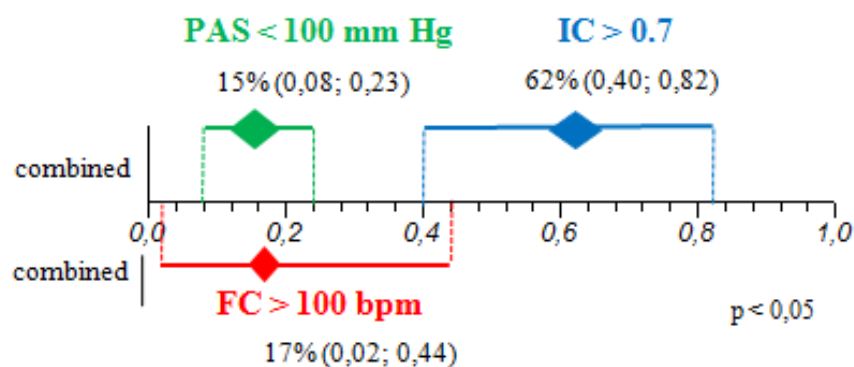
**Figura 7** – Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada em pacientes com idade inferior a 65 anos e estudos em pacientes obstétricas.



- Análise de sensibilidade

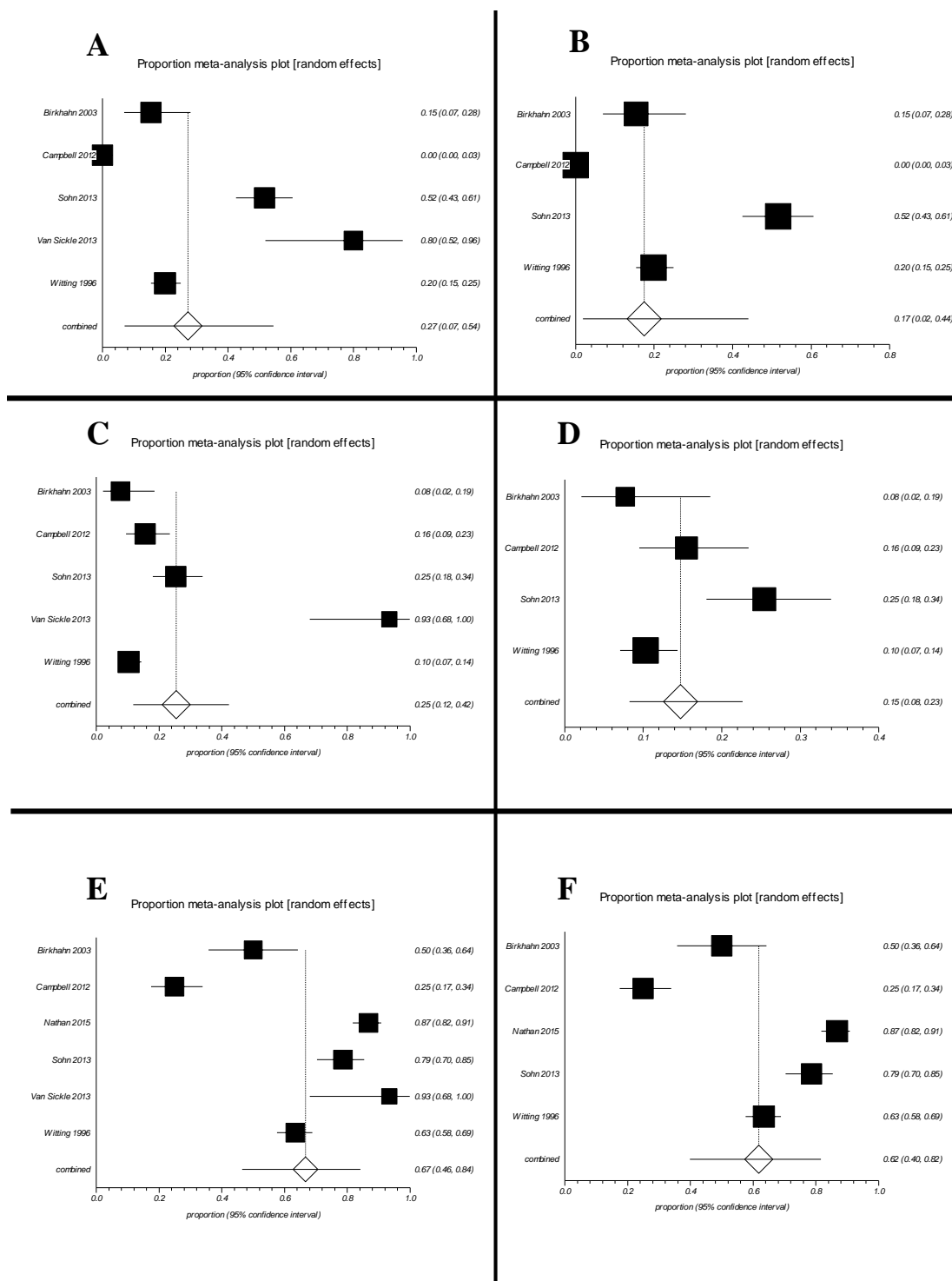
Quando excluído o estudo de Van Sickle et al. (2013), manteve-se a diferença estatística significativa na proporção da detecção de hipovolemia, favorecendo o uso do índice de choque (IC)  $> 0,7$  em comparação à pressão arterial sistólica (PAS)  $< 100$  mmHg, quando estudos com hipovolemia simulada em pacientes com idade inferior a 65 anos e estudos em pacientes obstétricas são incluídos na análise, visto que não há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando comparamos o IC  $> 0,7$  e a frequência cardíaca (FC)  $> 100$  bpm, pois há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, assim como não há diferença entre a PAS  $< 100$  mmHg e a FC  $> 100$  bpm.

**Figura 8** – Análise de sensibilidade, excluindo-se estudo de Van Sickle et al. (2013). Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada em pacientes menores de 65 anos e estudos em pacientes obstétricas.



*Proporção para as variáveis hemodinâmicas (Intervalo de confiança 95%) –  
Análise de sensibilidade (pacientes simulados < 65 anos + obstétricas)*

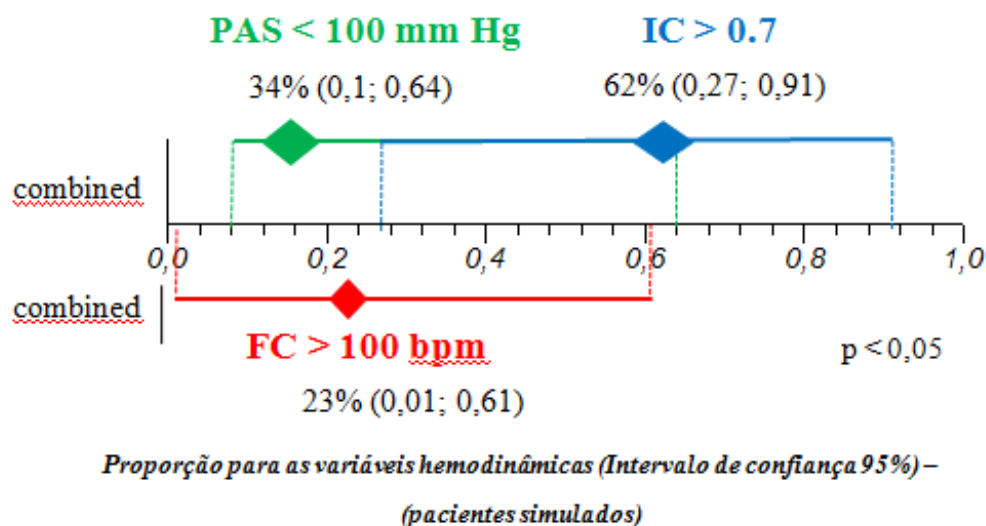
**Quadro 2** – Metanálise proporcional, incluindo os estudos de hipovolemia simulada em pacientes menores de 65 anos e os estudos na população obstétrica. Gráficos de floresta. A – Frequência cardíaca > 100 bpm. B - Frequência cardíaca > 100 bpm (análise de sensibilidade). C – Pressão arterial sistólica < 100 mm Hg. D – Pressão arterial sistólica < 100 mm Hg (análise de sensibilidade). E – Índice de choque > 0,7. F – Índice de choque > 0,7 (análise de sensibilidade).



- **Pacientes simulados**

Quando somente estudos com hipovolemia simulada são incluídos na análise, não houve diferença na proporção da detecção de hipovolemia, usando índice de choque (IC) > 0,7 quando comparado à pressão arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg, visto que há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%. Da mesma forma, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando comparamos o IC > 0,7 e a frequência cardíaca FC > 100 bpm, pois há sobreposição dos intervalos de confiança 95%, assim como não há diferença entre a PAS < 100 mmHg e a FC > 100 bpm.

**Figura 9** – Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada.

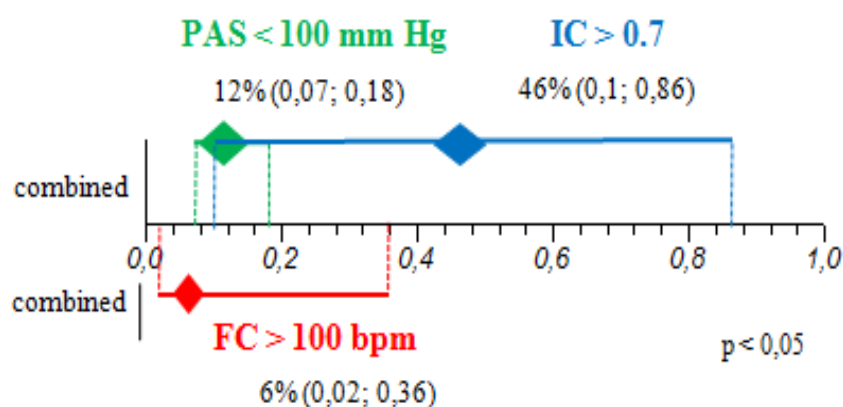


- **Análise de sensibilidade**

Quando retiramos o estudo de Van Sickle et al. (2013), a metanálise não apresentou diferença na proporção da detecção de hipovolemia com uso do índice

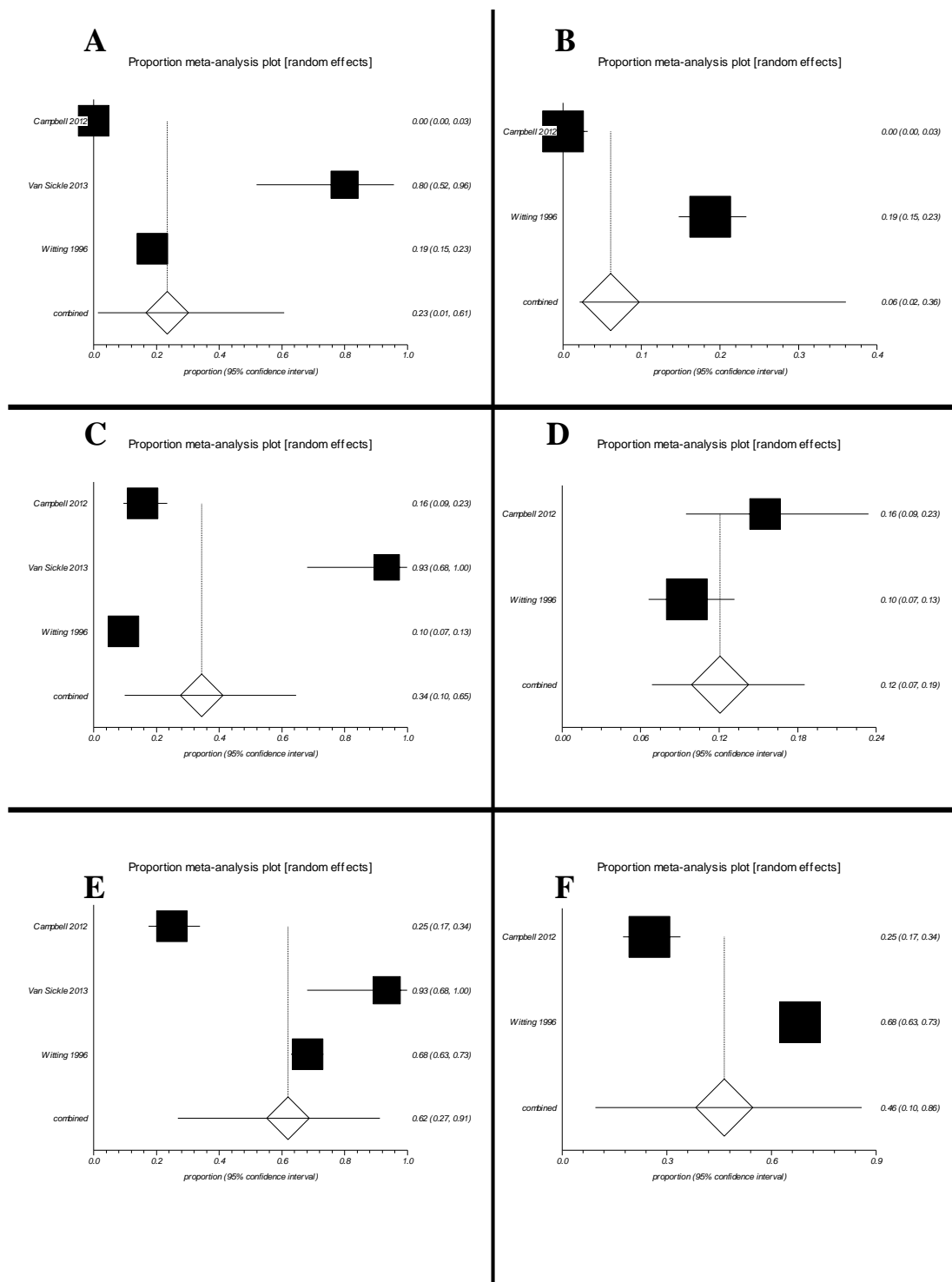
de choque (IC) > 0,7 quando comparado à pressão arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg e a frequência cardíaca (FC) > 100 bpm, pois há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, assim como não houve diferença entre a PAS < 100 mmHg e a FC > 100 bpm, quando somente estudos com hipovolemia simulada são incluídos na análise.

**Figura 10** – Análise de sensibilidade, excluindo-se estudo de Van Sickle et al. (2013). Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo somente estudos de hipovolemia simulada.



*Proporção para as variáveis hemodinâmicas (Intervalo de confiança 95%) –  
Análise de sensibilidade (pacientes simulados)*

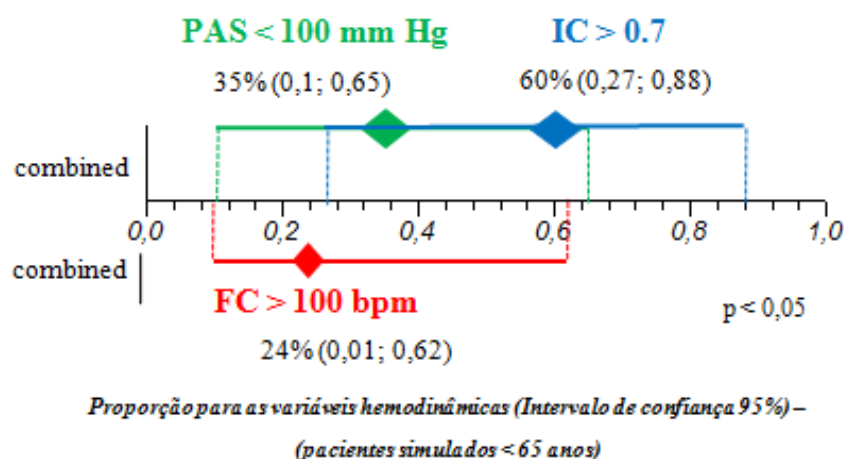
**Quadro 3:** Metanálise proporcional, incluindo os estudos de hipovolemia simulada. Gráficos de floresta. A – Frequência cardíaca > 100 bpm. B - Frequência cardíaca > 100 bpm (análise de sensibilidade). C – Pressão arterial sistólica < 100 mm Hg. D – Pressão arterial sistólica < 100 mm Hg (análise de sensibilidade). E – Índice de choque > 0,7. F – Índice de choque > 0,7 (análise de sensibilidade).



- **Pacientes simulados com idade inferior a 65 anos**

Quando estudos com hipovolemia simulada em pacientes com idade inferior a 65 anos foram incluídos na análise, a comparação entre o IC > 0,7 e a PAS < 100 mmHg e FC > 100 bpm não apresentou diferença estatisticamente significativa na detecção de hipovolemia, pois há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, assim como não houve diferença entre a PAS < 100 mmHg e a FC > 100 bpm.

**Figura 11** – Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada em pacientes com idade inferior a 65 anos

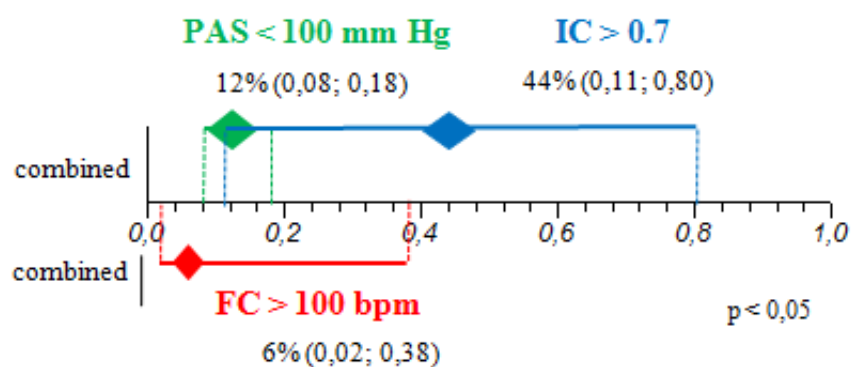


- **Análise de sensibilidade**

Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção da detecção de hipovolemia com uso do índice de choque (IC) > 0,7 quando comparado à pressão arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg e à frequência cardíaca (FC) > 100 bpm, pois há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, assim como não houve diferença entre a PAS < 100 mmHg e a FC > 100 bpm, quando

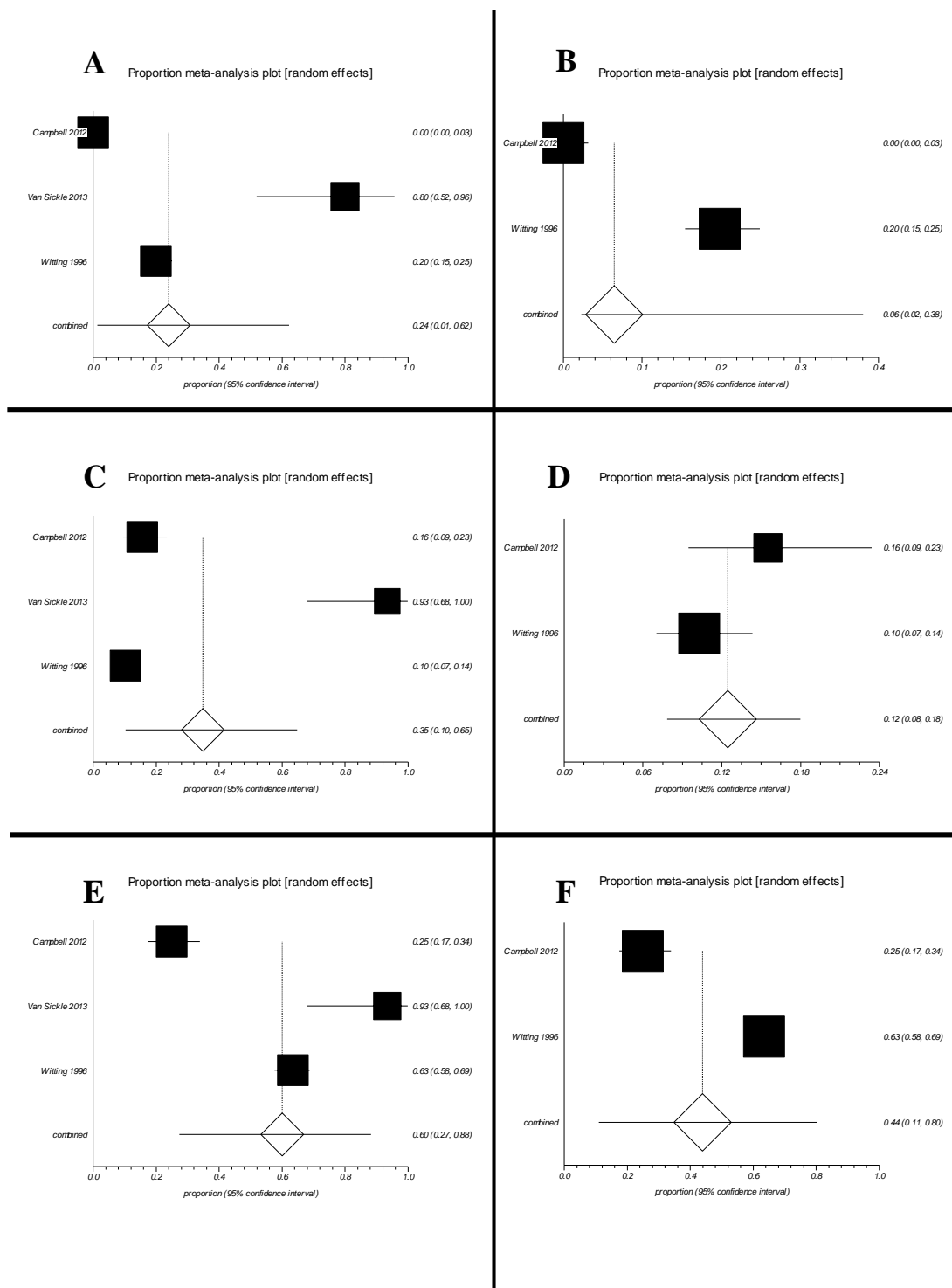
estudos com hipovolemia simulada em pacientes menores de 65 anos são incluídos na análise de sensibilidade, excluindo-se o estudo de Van Sickle et al. (2013).

**Figura 12** – Análise de sensibilidade, excluindo-se estudo de Van Sickle et al. (2013). Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada em pacientes com idade inferior a 65 anos.



*Proporção para as variáveis hemodinâmicas (Intervalo de confiança 95%) –  
Análise de sensibilidade (pacientes simulados < 65 anos)*

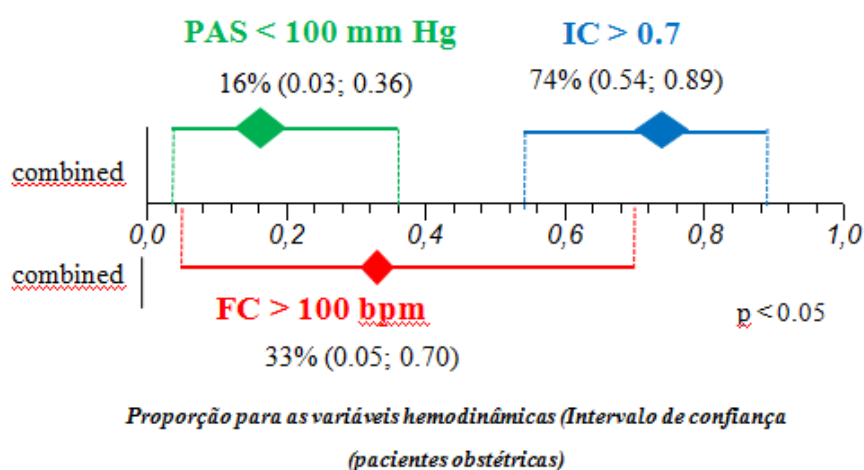
**Quadro 4:** Metanálise proporcional, incluindo os estudos de hipovolemia simulada em pacientes menores de 65 anos. Gráficos de floresta. A – Frequência cardíaca > 100 bpm. B - Frequência cardíaca > 100 bpm (análise de sensibilidade). C – Pressão arterial sistólica < 100 mm Hg. D – Pressão arterial sistólica < 100 mm Hg (análise de sensibilidade). E – Índice de choque > 0,7. F – Índice de choque > 0,7 (análise de sensibilidade).



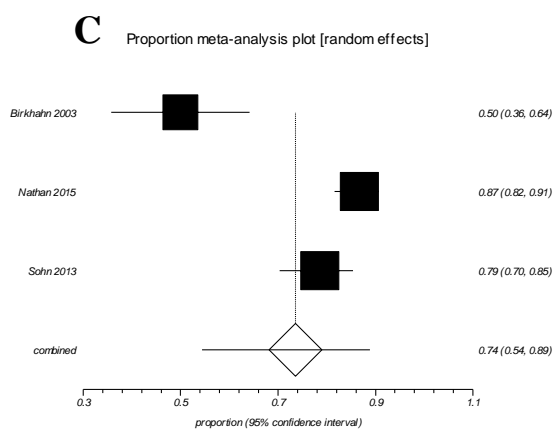
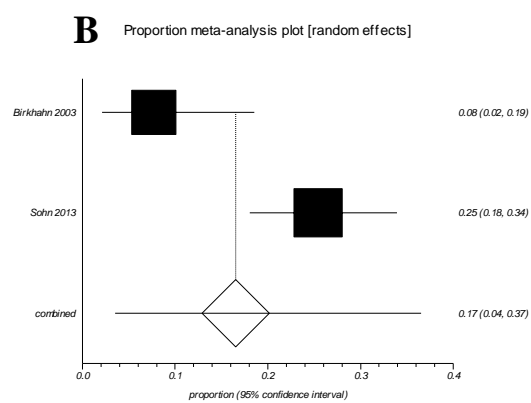
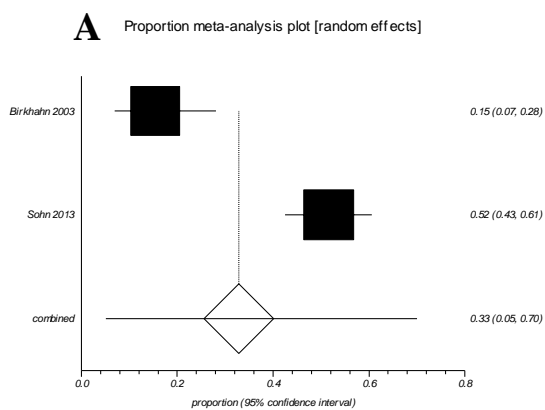
- **Pacientes obstétricas**

Nesta análise, foram selecionados apenas os estudos realizados em pacientes obstétricas. O estudo de Nathan et al., (2015) foi incluído apenas na avaliação do IC, pois não havia dados suficientes de FC e PAS. Diferença na proporção da detecção de hipovolemia está presente, favorecendo o uso do índice de choque (IC) > 0,7 quando comparado à pressão arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg, quando estudos em pacientes obstétricas são incluídos na análise, visto que não há sobreposição dos intervalos de confiança 95%. Não foi encontrada diferença estatística significativa quando comparamos o IC > 0,7 e a frequência cardíaca (FC) > 100 bpm, pois há sobreposição dos intervalos de confiança 95%, assim como não há diferença entre a PAS < 100 mmHg e a FC > 100 bpm.

**Figura 13:** Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos em pacientes obstétricas.



**Quadro 5:** Metanálise proporcional, incluindo somente os estudos na população obstétrica. Gráficos de floresta.. A - Frequência cardíaca > 100 bpm. B – Pressão arterial sistólica < 100 mm Hg . C – Índice de choque > 0,7.

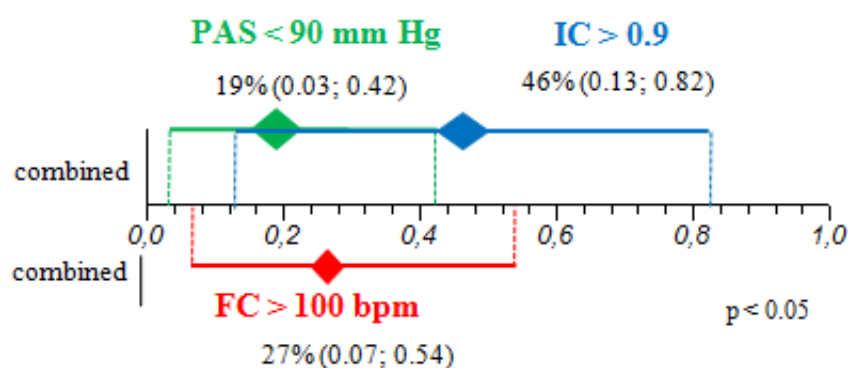


#### 4.8.2 Índice de choque > 0,9 + PAS < 90 mmHg

- **Pacientes de estudos simulados + Pacientes obstétricas**

Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção da detecção de hipovolemia com uso do índice de choque (IC) > 0,9 quando comparado à pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg e à frequência cardíaca (FC) > 100 bpm, pois há sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, assim como não houve diferença entre a PAS < 90 mmHg e a FC > 100 bpm, quando estudos com hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas foram incluídos na análise.

**Figura 14** – Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9.



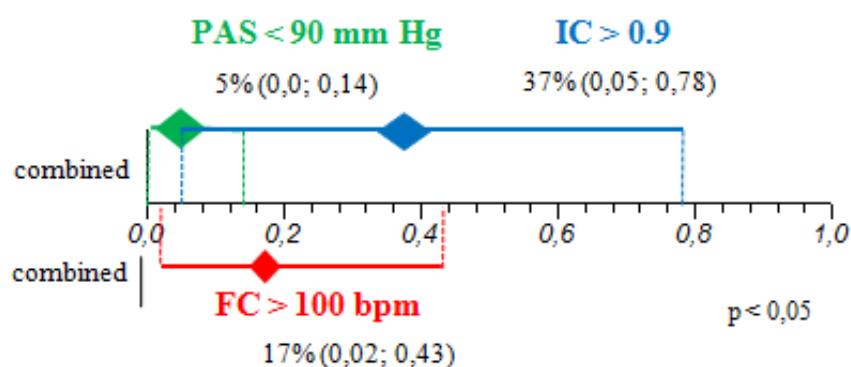
*Proporção para as variáveis hemodinâmicas (Intervalo de confiança 95%) –  
(pacientes simulados + obstétricas)*

- **Análise de sensibilidade**

Excluindo-se o estudo de Van Sickle et al. (2013), a metanálise não apresentou diferença estatisticamente significativa na proporção da detecção de

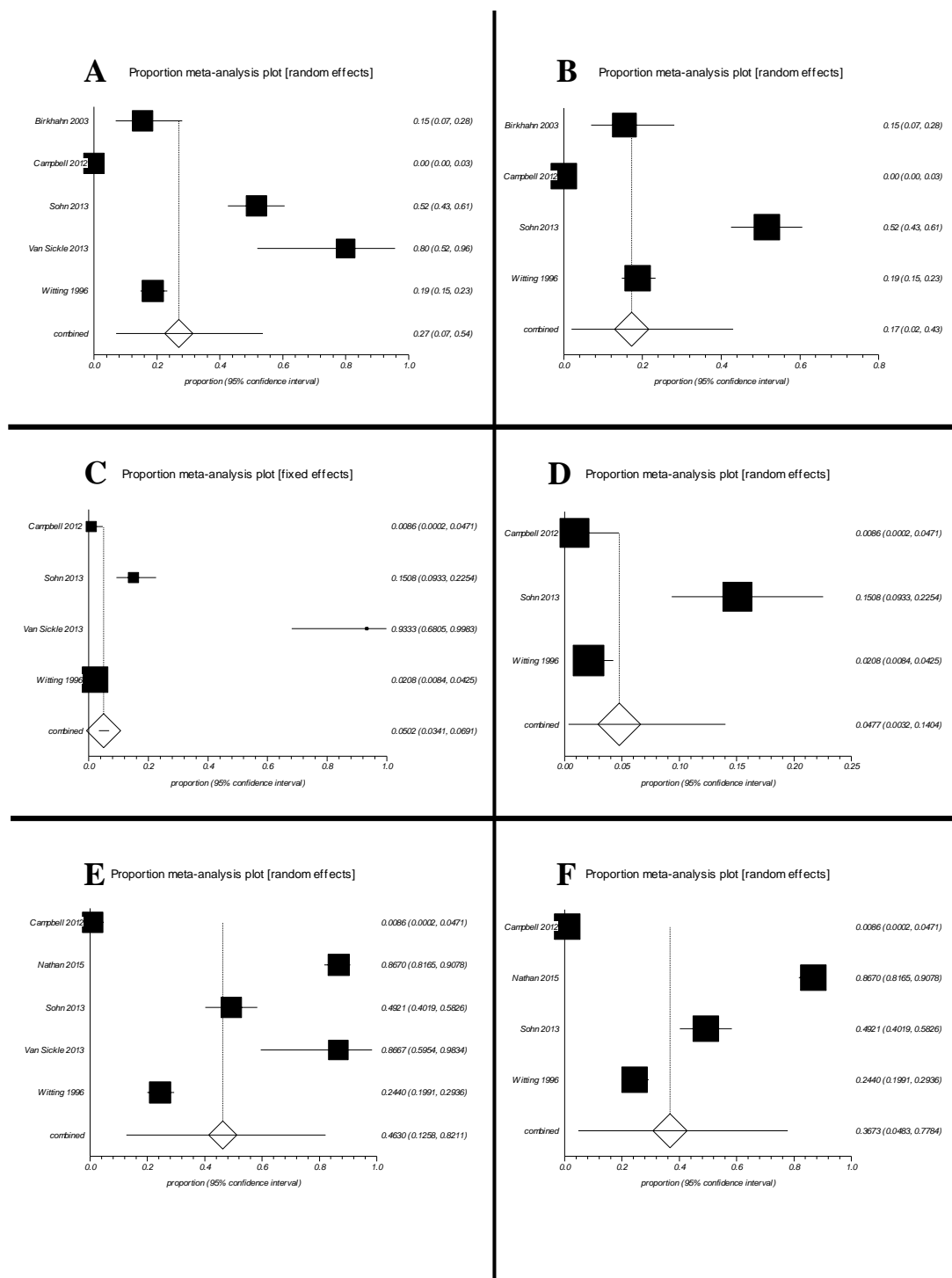
hipovolemia com uso do índice de choque (IC) > 0,9 quando comparado à pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg e à frequência cardíaca (FC) > 100 bpm, pois houve sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, assim como não mostrou diferença entre a PAS < 90 mmHg e a FC > 100 bpm, quando estudos com hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas foram incluídos na análise.

**Figura 15** – Análise de sensibilidade, excluindo-se estudo de Van Sickle et al (2013). Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo estudos de hipovolemia simulada e estudos em pacientes obstétricas, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9.



*Proporção para as variáveis hemodinâmicas (Intervalo de confiança 95%) –  
Análise de sensibilidade (pacientes simulados + obstétricas)*

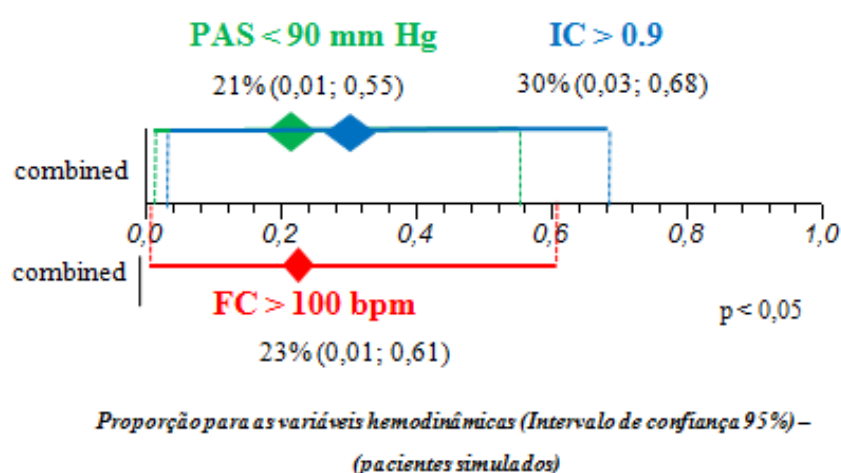
**Quadro 6:** Metanálise proporcional, incluindo os estudos de hipovolemia simulada e os estudos na população obstétrica, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9. Gráficos de floresta. A – Frequência cardíaca > 100 bpm. B - Frequência cardíaca > 100 bpm (análise de sensibilidade). C – Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg. D – Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg (análise de sensibilidade). E – Índice de choque > 0,9. F – Índice de choque > 0,9 (análise de sensibilidade).



- **Pacientes simulados**

Quando somente estudos com hipovolemia simulada foram incluídos na análise, não houve diferença na proporção da detecção de hipovolemia com uso do índice de choque (IC) > 0,9 quando comparado à pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg e à frequência cardíaca (FC) > 100 bpm, pois houve sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, assim como não se apontou diferença entre a PAS < 90 mmHg e a FC > 100 bpm.

**Figura 16** – Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo somente os estudos de hipovolemia simulada, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9.

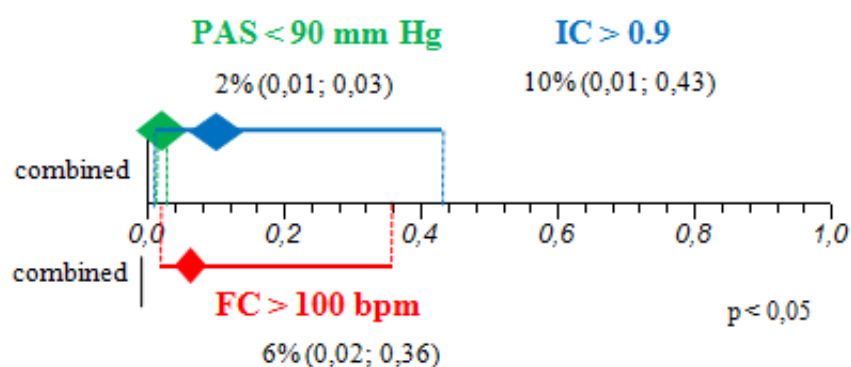


- **Análise de sensibilidade**

Não houve diferença na proporção da detecção de hipovolemia com uso do índice de choque (IC) > 0,9 quando comparado à pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg e à frequência cardíaca (FC) > 100 bpm, pois houve sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, assim como não se mostrou

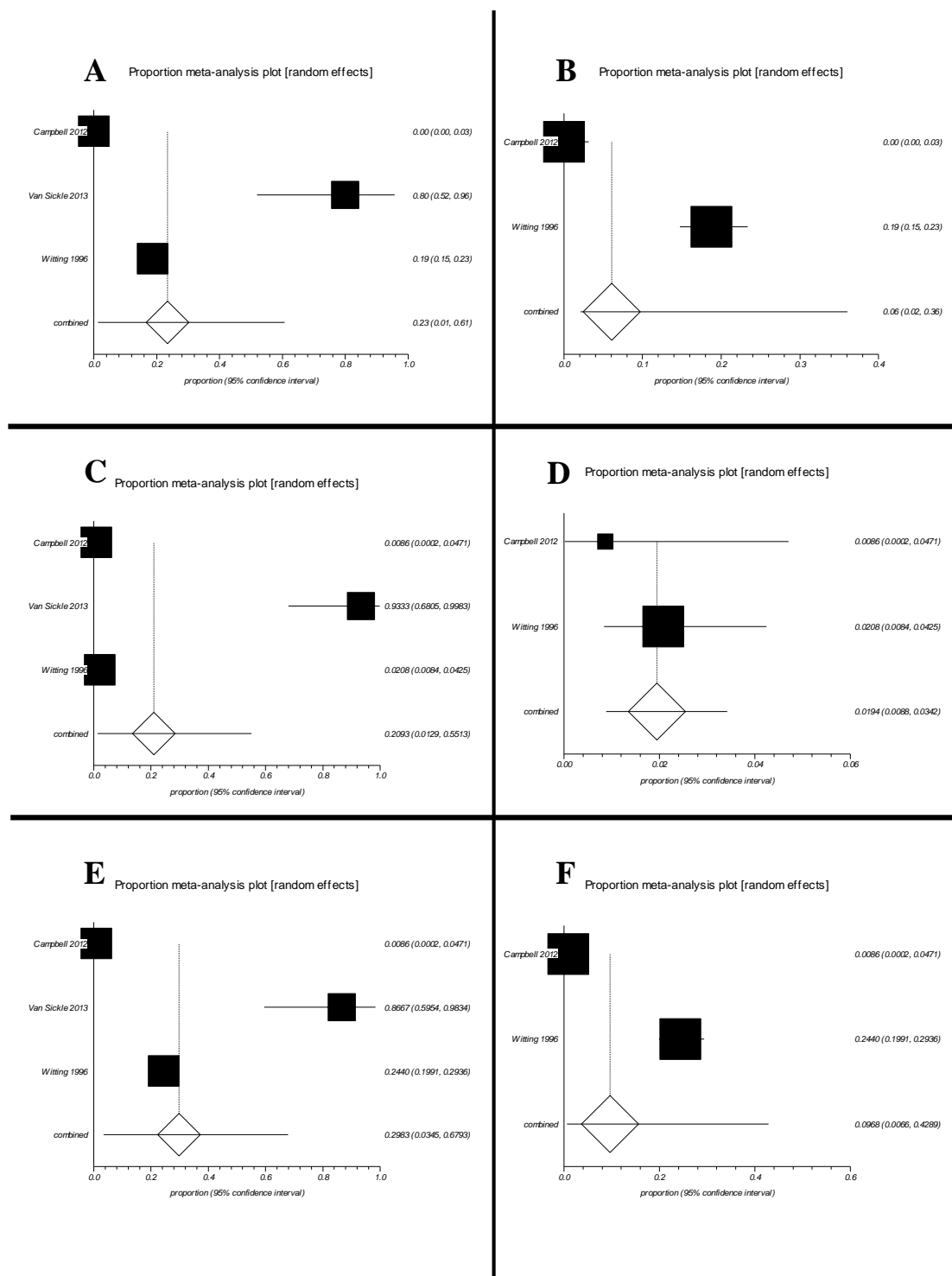
diferença entre a PAS < 90 mmHg e a FC > 100 bpm , quando somente estudos com hipovolemia simulada foram incluídos na análise, excluindo-se o estudo de Van Sickle et al. (2013).

**Figura 17** – Análise de sensibilidade, excluindo-se estudo de Van Sickle et al. (2013). Interpretação dos resultados encontrados na metanálise proporcional incluindo somente estudos de hipovolemia simulada, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9.



*Proporção para as variáveis hemodinâmicas (Intervalo de confiança 95%) –  
Análise de sensibilidade (pacientes simulados)*

**Quadro 7:** Metanálise proporcional, incluindo os estudos de hipovolemia simulada, utilizando valores de PAS < 90 mmHg e IC > 0,9. Gráficos de floresta. A – Frequência cardíaca > 100 bpm. B - Frequência cardíaca > 100 bpm (análise de sensibilidade). C – Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg. D – Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg (análise de sensibilidade). E – Índice de choque > 0,9. F – Índice de choque > 0,9 (análise de sensibilidade).



Não foi possível realizar a análise de sensibilidade apenas com os estudos realizados com pacientes obstétricas utilizando valores de IC e de PAS mais rigorosos (isto é,  $IC > 0,9$  e  $PAS < 90$  mmHg), pois estes dados não estavam disponíveis nos estudos incluídos na metanálise proporcional.

## **5 DISCUSSÃO**

O presente estudo é a primeira revisão sistemática avaliando a utilidade do índice de choque (IC) na abordagem diagnóstica inicial de hipovolemia a realizar metanálise dos estudos existentes. Recentemente, foram publicadas outras duas revisões sistemáticas utilizando o IC, contudo, em uma (Olaussen et al., 2014) avaliou-se o IC como preditor de sangramento crítico pós-trauma, e em outra (Polena et al., 2015), incluiu-se o IC no rol de ferramentas diagnósticas não-invasivas em emergências ginecológicas. Portanto, a semelhança com esta presente revisão se restringe ao tema IC como método diagnóstico. Além disso, as duas revisões citadas realizaram somente a análise qualitativa dos estudos selecionados.

Ao analisar os 14 estudos incluídos nesta revisão, verificou-se grande variabilidade na metodologia dos estudos e nos desfechos avaliados, tornando difícil a realização da metanálise, mas não uma tarefa impossível. Ao estabelecer os critérios e valores dos métodos diagnósticos para determinar hipovolemia, conseguimos agrupar os trabalhos e, associado à resposta de email dos autores de grande parte estudos, foi possível o cálculo estatístico para o desfecho específico analisado. Baseado nos resultados encontrados em nosso estudo, o IC > 0,7 é ferramenta útil na detecção de hipovolemia quando comparado à PAS < 100 mm Hg, quando incluímos na metanálise proporcional os indivíduos provenientes dos estudos de hipovolemia simulada e as pacientes obstétricas, mesmo quando pacientes com idade superior a 65 anos foram incluídos na análise estatística.

Identificamos vasto número de artigos que analisavam o IC como preditor de desfechos clínicos. Porém, muitos não se adequavam à metodologia desta revisão e não foram incluídos nas análises qualitativa e quantitativa. A

qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão foi considerada moderada. Ainda que estudos prospectivos estejam menos inerentes a erros metodológicos, nesta revisão foram incluídos quatro estudos retrospectivos (Sohn et al., 2013; Birkhahn et al., 2003; Era et al., 2015; e Nathan et al., 2014), pois se tratavam de trabalhos nos quais se buscava comparar o IC com outros índices diagnósticos e prognósticos de choque hipovolêmico, em abordagens que se adequavam ao nosso estudo.

Houve ainda diversificação entre os participantes incluídos nesta revisão, somando-se pacientes saudáveis que se submetiam a estudos simulados de doação de sangue ou aplicação de LBNP com pacientes obstétricas, gestantes ou puérperas que apresentavam sangramento real em algum momento da gestação ou logo após o parto. Esta mescla de participantes pode ter influenciado nos resultados da metanálise proporcional, visto que na análise dos pacientes combinados (simulados + obstétricos) houve diferença estatisticamente significativa na avaliação da hipovolemia em favor do IC em detrimento da PAS, enquanto que, quando analisamos somente os pacientes simulados, não houve diferença estatística significativa entre os índices (IC, PAS e FC). Ou seja, a inclusão dos pacientes simulados, provavelmente, contribuiu para uma avaliação negativa do IC em pacientes hipovolêmicos. Este dado foi comprovado quando analisamos somente os estudos que incluíam pacientes obstétricas, pois neste subgrupo o IC  $> 0,7$  apresentou-se melhor do que a PAS  $< 100\text{mmHg}$  na avaliação inicial da hipovolemia. Na metanálise dos estudos simulados, foram utilizados dois estudos com voluntários doadores de sangue ( $n= 452$ ) (Witting e Smithline, 1996; e Campbell et al., 2012), com retirada de 450 e 470 ml de sangue, respectivamente, e um estudo com indivíduos submetidos à LBNP ( $n= 15$ ) (Van Sickle et al., 2013),

que atingiu pressões negativas de 80mmHg, equivalente à perda volêmica maior que 1 litro. Talvez, a quantidade de sangue retirada dos pacientes dos dois primeiros estudos não tenha sido suficiente para simular uma situação de hemorragia capaz de causar alterações significativas nos sinais vitais, como no caso das pacientes obstétricas, a ponto de produzir alterações volêmicas significativas nos indivíduos, haja vista que cada sujeito possui uma volemia própria, que depende de vários fatores, entre eles o peso, como apontaram Campbell et al. (2012) em seu estudo. Por outro lado, a perda volêmica simulada por Van Sickle et al. já pode ser considerada hemorragia de moderada a intensa dependendo do peso do paciente. Assim, no momento que se aferiram os sinais vitais dos pacientes, estes já haviam passado do ponto de compensação hemodinâmica fisiológica. Por este motivo, achamos por bem fazer a análise de sensibilidade, excluindo-se este estudo. Interessante notar que a análise de sensibilidade não mostrou diferença em seus resultados quando comparada às análises realizadas incluindo-se o estudo de Van Sickle et al. Em nenhum estudo simulado incluído nesta revisão foram citados dados antropométricos dos investigados.

A maioria dos artigos completos, avaliados pelos revisores, foram estudos realizados em cenários de trauma e, em decorrência da natureza destes cenários, apresentaram enorme variabilidade metodológica. Sendo assim, optou-se por excluí-los desta revisão. Ainda assim, ressalta-se a relevância destes trabalhos em apresentar a importância do IC como ferramenta em potencial na avaliação do paciente vítima de choque hemorrágico. Hagiwara et al. (2010) e DeMuro et al. (2013) concluíram em seus trabalhos que  $IC \geq 0,8$  pode ser usado para identificar pacientes vítimas de trauma com necessidade de intervenção hemostática

precoce, início da fluidoterapia ou, ainda, transfusão sanguínea. Ademais, outros estudos (Cannon et al., 2009; Sloan et al., 2014; e Bruijns et al., 2013) avaliaram a utilidade do IC em prever mortalidade (desfecho não avaliado nesta revisão), em indivíduos que sofreram trauma contuso ou penetrante, indicando forte relação deste índice com o desfecho analisado, principalmente se o limiar utilizado for  $IC > 0,9$  (Cannon et al., 2009). Apesar de parecer teste diagnóstico promissor em pacientes vítimas de trauma, Paladino et al. (2011), mesmo sugerindo que o IC pode ser ferramenta valiosa na suspeição da hipovolemia no trauma, encontrou em seu estudo que  $IC > 0,9$  possui baixa sensibilidade (24%) e alta especificidade (92%) em discriminar a gravidade do trauma. Na metanálise proporcional deste estudo, embora a população estudada não tenha sido a mesma, encontramos que o  $IC > 0,9$  não é melhor indicador de hipovolemia precoce do que frequência cardíaca (FC)  $> 100$  bpm ou pressão arterial sistólica (PAS)  $< 90$  mmHg isoladamente. Resultados semelhantes haviam sido descritos por King et al. (1996), mostrando que  $IC > 0,83$  era semelhante à FC e PAS na avaliação de mortalidade  $< 24$  horas, tempo de permanência em UTI  $\geq 1$  dia, *Injury Severity Score* (ISS)  $\geq 16$  e quantidade de sangue transfundida  $\geq 2$  unidades. Portanto, embora  $IC > 0,9$  possa ser um bom preditor de índices prognósticos na população vítima de traumas mais graves, este mesmo limiar parece não ser confiável na avaliação inicial do estado de choque hemorrágico secundário ao trauma, se avaliado isoladamente, assim como não foi preditor mais eficiente de hipovolemia nos indivíduos incluídos neste estudo, quando comparado aos sinais vitais tradicionais.

Outra população excluída da presente revisão foi a pediátrica. Durante a fase de seleção dos artigos foram identificados apenas três estudos que

direcionavam claramente seus objetivos à avaliação do IC como preditor de hipovolemia na população pediátrica (Ott et al., 2000; Newgard et al., 2007; e Acker et al., 2015). Ott et al. (2000) avaliou em crianças de 1 mês a 17 anos de idade, escores prognósticos de trauma utilizados em adultos (e.g., ECG, ISS, etc.) e apresentou o IC como o índice com mais baixo valor preditivo prognóstico entre todos parâmetros investigados, concluindo que o IC não pode ser propriamente avaliado no caso de crianças por estas já possuírem fisiologicamente altas FC e baixas pressões sanguíneas. Talvez por este fato, o IC tem sido amplamente ignorado como medida de avaliação de crianças de alto risco vítimas de trauma, apresentando menor grau de importância do que outros parâmetros fisiológicos como a ECG e a frequência respiratória na avaliação desta população (Newgard et al., 2007). No entanto, Acker et al. (2015) estabeleceu um novo IC para crianças (*shock index pediatric age adjusted (SIPA)*), definindo pelo máximo valor normal de FC e o mínimo valor normal de PAS para as faixas etárias infantis (IC > 1,22 (4-6 anos); IC > 1,0 (7-12 anos) e IC > 0,9 (13-16 anos)). Estes autores encontraram em seu estudo que o SIPA identificou mais acuradamente a gravidade do quadro de hipovolemia quando comparado com o IC não ajustado para idade. Rappaport et al. (2013) também sugeriram valores de IC para crianças, porém somente para aquelas a partir de 8 anos de idade. Assim, novos estudos incluindo a população pediátrica devem ser realizados avaliando o IC ajustado para idade (SIPA), para assim podermos determinar a real importância do IC nesta população.

Dentre os estudos clínicos incluídos nesta revisão, todos foram realizados em ambiente hospitalar: na sala de emergência geral ou obstétrica, ou ainda na enfermaria. Os estudos simulados foram todos realizados ou em ambiente de doação de sangue (hemocentros) ou ainda em salas experimentais,

onde se localizava o aparelho de LBNP. É interessante salientar que alguns estudos têm demonstrado a utilidade do IC também em ambientes pré-hospitalares. McNab et al. (2012) compararam o uso do IC pré-hospitalar com o IC hospitalar em pacientes vítimas de trauma e concluíram que o IC antes da chegada ao hospital possui correlação positiva com o IC hospitalar quando os desfechos analisados foram dias de internação, dias de ventilação mecânica, uso de hemocomponentes e mortalidade, sugerindo, portanto, que IC pré-hospitalar elevado ( $\geq 0,9$ ) pode alertar os cirurgiões de um Centro de Trauma para se prepararem antes da chegada do paciente, além de poder avaliar a necessidade de intervenções precoces. O mesmo limiar de IC  $> 0,9$  pré-hospitalar foi recomendado ser inserido em protocolos de triagem por Vandromme et al. (2011) para identificar risco de transfusão maciça em pacientes relativamente normotensos (PAS  $> 90$  mmHg) vítimas de trauma. No entanto, outros autores propuseram que o IC pré-hospitalar somente teria utilidade em associação ou fazendo parte de outros métodos ou índices diagnósticos (Liu et al., 2015; Yumoto et al., 2014; e Newgard et al., 2010), principalmente se a população em questão estiver nos extremos de idade (McNab et al., 2013; Salottolo et al., 2013). Na população mais velha ( $> 55$  anos), Zarzaur et al. (2008) e Zarzaur et al. (2010) mostraram que o produto da idade com o IC (idade x IC) é melhor preditor de mortalidade do que sinais vitais tradicionais e o IC avaliados isoladamente.

Estas “novas” formulações para o IC foram propostas por vários autores a fim de minimizar os resultados conflitantes apresentados pelo IC original. Liu et al. (2012) descreveram o IC modificado (ICM) (*modified shock index (MSI)*), considerando a pressão arterial diastólica (PAD) tão importante quanto a PAS na avaliação da gravidade clínica de pacientes. Estes autores calcularam o ICM como

a razão da FC pela pressão arterial média (PAM) ( $ICM = FC/PAM$ ). Desta forma, tanto o estudo de Liu et al. (2012), quanto o de Singh et al. (2015) mostraram ser o ICM melhor preditor de mortalidade do que o IC tradicional em pacientes que sofreram trauma. De forma análoga, Ardagh et al. (2001) também consideraram a importância da PAD e desenvolveram o ROPE (*pulse rate over pressure evaluation*), que é a relação da FC pela pressão de pulso (calculada pela seguinte fórmula:  $PAS - PAD$ ) ( $ROPE = FC/PP$ ). O mesmo grupo validou o ROPE como sendo bom indicador precoce de perda sanguínea no estudo que foi incluído em nossa revisão e metanálise (Campbell et al., 2012). No entanto, Thom et al. (2010) não encontraram resultados semelhantes para o ROPE em pacientes vítimas de trauma. Outra variação do IC original foi descrita por Chuang et al. (2016), o que os autores chamaram de IC reverso (ICR) (*reverse shock index (RSI)*), ou seja a relação entre a PAS e a FC ( $ICR = PAS/FC$ ). Estes autores sugerem em seu estudo ser o ICR bom índice de avaliação de desfechos clínicos em pacientes vítimas de trauma, porém este índice diagnóstico, bem como todas as outras variações do IC tradicional, precisam ser mais bem validados.

O IC ainda foi estudado em várias outras situações a fim de determinar desfechos clínicos (e.g., mortalidade, tempo de permanência em UTI, etc.), como em pacientes sépticos (Rady et al., 1992; Tseng e Nugent, 2015), pacientes que sofreram acidente vascular encefálico (McCall et al., 2015), embolia pulmonar (Kilic et al., 2014), ou infarto agudo do miocárdio com supra-ST (Huang et al., 2014). Os resultados mostraram-se conflitantes quanto à utilidade prognóstica do IC. Senso assim, há necessidade de estudos metodologicamente mais confiáveis para que se possa chegar à qualquer conclusão definitiva nestas situações clínicas.

Nesta revisão, os pacientes clínicos investigados foram gestantes ou puérperas que apresentaram sangramento em algum momento durante ou pós-gestação. Le Bas et al. (2014) descreveram recentemente o índice de choque obstétrico (ICO) (*obstetric shock index* (OSI)) para estabelecer os valores normais do IC para gestantes após o parto. Os valores normais recomendados do ICO foram entre 0,7 e 0,9. Dois estudos em puérperas incluídos em nossa revisão (Nathan et al., 2014; e Sohn et al., 2013) foram condizentes com os valores de ICO citados anteriormente e concluíram em seus estudos que o IC foi independentemente associado à transfusão maciça (Sohn et al., 2013) e que, quando comparado à FC e PAS, apresentou resultados mais satisfatórios em prever admissão em UTI, hemotransfusão e intervenção cirúrgica (Nathan et al., 2014). Desde que seu uso em mulheres gestantes foi apresentado por Birkhahn et al. em 2002, o IC tem sido estudado com entusiasmo por pesquisadores demonstrando resultados satisfatórios, porém faltando ainda estabelecer quais seriam os valores ideais de IC a serem utilizados neste grupo populacional. Em seu estudo pioneiro, Birkhahn et al. mostrou que  $IC > 0,85$  era útil para identificar pacientes sob risco de ruptura de gravidez ectópica. Enquanto em outro estudo de seu grupo (Birkhahn et al., 2003),  $IC > 0,7$  foi melhor preditor de ruptura ectópica do que FC ou PAS isoladas. No estudo de Onah et al. (2006),  $IC > 0,935$  e  $FC > 99$  bpm foram mais eficientes em identificar pacientes com gravidez ectópica róta. Contudo, o IC apresentou *odds ratio* (OR) 2 vezes maior do que a FC nesta análise. Sohn et al. (2013) apresentou, de forma semelhante, que o IC e a FC foram as únicas variáveis associadas com necessidade de hemotransfusão maciça na população obstétrica com suspeita de ruptura de gravidez ectópica, no entanto, o OR do IC foi aproximadamente 9 vezes maior do que a FC. Estes resultados são

condizentes com a metanálise realizada em nosso estudo que apresentou o IC > 0,7 mais eficiente em diagnosticar hipovolemia do que a PAS < 100 mmHg, quando a população obstétrica foi avaliada. Por outro lado, em nosso estudo, o IC > 0,9 não se mostrou melhor indicador de choque hemorrágico do que a FC ou PAS. Apesar de o IC > 0,9 parecer não ser uma boa ferramenta diagnóstica inicial de hipovolemia, este limiar parece ser o mais indicado quando se avalia desfechos clínicos em gestantes, como sugerido no estudo recente de El Ayadi et al. (2016). Com exceção de Era et al. (2015), que sugeriram que o IC não é preditor confiável na avaliação de hemorragia obstétrica, todos outros estudos incluídos nesta revisão estabeleceram o IC como importante preditor dos eventos adversos do choque hipovolêmico de causa hemorrágica na população obstétrica.

Houve divergências entre os estudos simulados incluídos nesta revisão sistemática quanto à importância diagnóstica de hipovolemia por meio do IC. Alguns autores indicam que a utilidade do IC como indicador precoce e acurado de hipovolemia central é limitada por sua incapacidade de quantificar a perda de volume sanguíneo e o impacto resultante da redução de volume no estado clínico do paciente, igualando o IC aos métodos tradicionais (FC e PAS) e apresentando o índice de reserva compensatório (IRC) (*compensatory reserve index* (CRI)) como meio diagnóstico mais eficiente na fase inicial de hipovolemia. (Van Sickle et al., 2013; e Nadler et al., 2014). Entretanto, o IRC é método que necessita de instrumentos computadorizados para sua avaliação, o que torna o custo mais oneroso, além de complicar tecnicamente o diagnóstico da hipovolemia. Por outro lado, outros autores demonstraram que o IC é melhor marcador de hipovolemia aguda do que os sinais vitais tradicionais (FC e PAS) (Durukan et al., 2009; Birkhahn et al., 2005; e Witting e Smithline, 1996). Estes resultados conflitantes

podem ser devidos à metodologia utilizada para simular hipovolemia em cada estudo. Dentre os pacientes que se submeteram à hipovolemia por doação de sangue, o volume máximo retirado foi de 470 ml, enquanto nos trabalhos nos quais os pacientes se submeteram ao LBNP para simular hemorragia, valores negativos de até 80mmHg foram utilizados, o que sugere uma “perda” de mais de 1000 ml de sangue no compartimento corporal central. Analisando na metanálise somente dos estudos simulados deste trabalho (Van Sickle et al., 2013; Campbell et al., 2012; e Witting e Smithline, 1996), o IC não se mostrou estatisticamente mais eficiente do que os sinais vitais tradicionais (FC e PAS) na avaliação inicial de hipovolemia. Contudo, a quantidade total de indivíduos incluídos nesta metanálise (n= 467) pode não ter sido suficiente para este fim, reafirmando-se a necessidade de mais estudos com metodologias semelhantes para avaliação mais fidedigna dos desfechos analisados.

## **6 LIMITAÇÕES**

Os resultados encontrados na presente revisão sistemática apresentam limitações por incluir estudos retrospectivos primários na análise. Mesmo associando estes trabalhos aos prospectivos, a quantidade de indivíduos analisada foi aquém do esperado. Uma alternativa para aumentar esta quantidade de indivíduos seria a análise dos estudos de hipovolemia decorrente de trauma. No entanto, a enorme heterogeneidade metodológica entre estes estudos inviabilizou a inclusão nesta revisão e metanálise.

Além disso, a qualidade metodológica dos estudos incluídos é discutível. Nós identificamos vários fatores potencialmente causadores de viés: modo de aferição dos sinais vitais, cenário da detecção dos parâmetros hemodinâmicos e, ainda, as características individuais dos participantes envolvidos. Considerando que os estudos foram bastante heterogêneos entre si, a metanálise pode levar a conclusões altamente precipitadas. Entretanto, para minimizar este risco, mas não eliminá-lo, procurou-se realizar a metanálise com dados dos estudos provenientes de contato pessoal com cada autor via email. Com isso, pudemos selecionar de forma mais criteriosa os trabalhos incluídos nesta metanálise.

## **7 CONCLUSÕES**

Diante do exposto, concluiu-se que existe moderada evidência demonstrando que o índice de choque (IC)  $> 0,7$  é indicador mais eficiente de hipovolemia do que a pressão arterial sistólica (PAS)  $< 100$  mmHg quando pacientes obstétricas e indivíduos provenientes de estudos com hipovolemia simulada são incluídos na análise.

Assim, em sujeitos com hemorragia simulada associados a pacientes com quadro de hemorragia obstétrica (gestantes ou puérperas), IC  $> 0,7$  apresenta maior proporção de diagnóstico de hipovolemia do que PAS  $< 100$ mmHg, podendo ser útil para triagens, facilitando a seleção de pacientes que necessitam de intervenções mais urgentes. Por outro lado, utilizando-se IC  $> 0,9$  em nossa metanálise, este não se mostrou mais eficiente na detecção de hipovolemia do que PAS e/ou FC, mesmo a maioria dos estudos sugerindo a utilização deste limiar para gestantes.

Quando analisamos apenas a população obstétrica, o IC  $> 0,7$  mostrou-se como indicador mais eficiente de hipovolemia do que a pressão arterial sistólica (PAS)  $< 100$  mmHg, porém não houve diferença na proporção de detecção de hipovolemia quando o IC  $> 0,7$  foi comparado à FC  $> 100$  bpm. Da forma semelhante, não houve diferença na proporção de detecção de hipovolemia quando FC  $> 100$  bpm foi comparada à PAS  $< 100$  mmHg.

Salienta-se que a análise isolada dos estudos simulados não apresentou diferença estatisticamente significativa entre o IC  $> 0,7$  e  $> 0,9$  quando comparado aos sinais vitais tradicionais na avaliação inicial de hipovolemia.

Tornam-se necessários estudos prospectivos de alta qualidade metodológica, com maior número de pacientes e que apresentem maior

consistência nos métodos de avaliação dos desfechos para assegurar sugestão da implementação do IC como ferramenta de diagnóstico de hipovolemia, assim como determinar qual o limiar seguro de IC para garantir sua utilidade na avaliação de desfechos clínicos.

## **8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Acker SN, Ross JT, Partrick DA, Tong S, Bensard DD. Pediatric specific shock index accurately identifies severely injured children. *J Pediatr Surg*. 2015; 50:331-4.
- Akilli B, Bayir A, Kara F, AK A, Cander B. Inferior vena cava diameter as a marker of early hemorrhagic shock: a comparative study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2010; 16:113-8.
- Allgöwer M, Burri C. ["Shock index"]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1967; 92:1947-50.
- Ardagh MW, Hodgson T, Shaw L, Turner D. Pulse rate over pressure evaluation (ROPE) is useful in the assessment of compensated haemorrhagic shock. *Emerg Med (Frematle)*. 2001; 13:43-6.
- ATLS Subcommittee, American College of Surgeons' Committee on Trauma, International ATLS working group. Advanced trauma life support (ATLS): the ninth edition. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74:1363-66.
- Birkhahn RH, Gaeta TJ, Bei R, Bove JJ. Shock index in the first trimester of pregnancy and its relationship to rupture ectopic pregnancy. *Acad Emerg Med*. 2002; 9:115-9.
- Birkhahn RH, Gaeta TJ, Van Deusen SK, Tloczkowski J. The ability of traditional vital signs and shock index to identify ruptured ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189:1293-6.
- Birkhahn RH, Gaeta TJ, Terry D, Bove JJ, Tloczkowski J. Shock index in diagnosing early acute hypovolemia. *Am J Emerg Med*. 2005; 23:323-6.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Fam Pract*. 2004; 21:4-10.
- Bruijns SR, Guly HR, Bouamra O, Lecky F, Lee WA. The value of traditional vital signs, shock index, and age-based markers in predicting trauma mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74:1432-7.
- Burri C. Arterial pressure, pulse, "shock index" and central venous pressure in 30 hypovolemic patients. *Langenbecks Arch Chir*. 1968; 320:1-7.

Campbell R, Ardagh MW, Than M. Validation of the pulse rate over pressure evaluation index as a detector of early occult hemorrhage: a prospective observational study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73:286-8.

Cannon CM, Braxton CC, Kling-Smith M, Mahnken JD, Carlton E, Moncure M. Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients. *J Trauma.* 2009; 67:1426-30.

Chen L, Reisner AT, Gribok A, Reifman J. Exploration of prehospital vital sign trends for the prediction of trauma outcomes. *Prehosp Emerg Care.* 2009; 13:286-94.

Chuang JF, Rau CS, Wu SC, Liu HT, Hsu SY, Hsieh HY et al. Use of the reverse shock index for identifying high-risk patients in a five-level triage system. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016; 24:12.

Convertino VA, Moulton SL, Grudic GZ, Rickards CA, Hinojosa-Laborde C, Gerhardt RT et al. Use of advanced machine-learning techniques for noninvasive monitoring of hemorrhage. *J Trauma.* 2011; 71(suppl 1):S25-32.

Cooke WH, Ryan KL, Convertino VA. Lower body negative pressure as a model to study progression to acute hemorrhagic shock in humans. *J Appl Physiol.* 2004; 96:1249-61.

Cope DK. Monitoring in the 19<sup>th</sup> century: from blood-letting to blood-flow measurements. *ASA Newsl.* 2002; 66:6-8.

DeMuro JP, Simmons S, Jax J, Gianelli SM. Application of the Shock Index to the prediction of need for hemostasis intervention. *Am J Emerg Med.* 2013; 31:1260-3.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986; 7:177-88.

Edla S, Reisner AT, Liu J, Convertino VA. In reply to “utility of shock index calculation in hemorrhagic trauma”. *Am J Emerg Med.* 2015; 33:978-9.

Ehrenwerth J, Eisenkraft JB, Berry JM. Anesthesia equipment: principles and applications. 2th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.

El Ayadi AM, Nathan HL, Seed PT, Butrick EA, Hezelgrave NL, Shennan AH et al. Vital sign prediction of adverse maternal outcomes in women with hypovolemic shock: the role of shock index. *PLoS One*. 2016; 11:e0148729.

El Dib R, Nascimento Jr P, Kapoor A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proportional meta-analysis of case series studies. *Acta Cir Bras*. 2013; 28:870-6.

El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int*. 2012; 110:510-6.

Era S, Matsunaga S, Matsumura H, Murayama Y, Takai Y, Seki H. Usefulness of shock indicators for determining the need for blood transfusion after massive obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41:39-43.

Evans JA, Van Wessem KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World J Surg*. 2010; 34:158-63.

Franchin M, Jost D, Lefort H, Travers S, Tourtier JP. Utility of shock index calculation in hemorrhagic trauma. *Am J Emerg Med*. 2015; 33:978.

Guyette FX, Meier EN, Newgard C, McKnight B, Daya M, Bulger EM et al. A comparison of prehospital lactate and systolic blood pressure for predicting the need for resuscitative care in trauma transported by ground. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 78:600-6.

Hagiwara A, Kimura A, Kato H, Mizushima Y, Matsuoka T, Takeda M et al. Hemodynamic reactions in patients with hemorrhagic shock from blunt trauma after initial fluid therapy. *J Trauma*. 2010; 69:1161-9.

Hanson JM, Van Hoeyweghen R, Kirkman E, Thomas A, Horan MA. Use of stroke distance in the early detection of simulated blood loss. *J Trauma*. 1998; 44:128-34.

Hartmann SM, Farris RW, Di Gennaro JL, Roberts JS. Systematic review and meta-analysis of end-tidal carbon dioxide values associated with return of spontaneous

circulation during cardiopulmonary resuscitation. *J Intensive Care Med.* 2015; 30:426-35.

Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, Winn RK, Hudson LD, Jurkovich GJ et al. Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *J Trauma.* 1998; 45: 545-9.

Huang B, Yang Y, Zhu J, Liang Y, Tan H, Yu L et al. Usefulness of the admission shock index for predicting short-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2014; 114:1315-21.

Jones AE, Aborn LS, Kline JA. Severity of emergency department hypotension predicts adverse hospital outcome. *Shock.* 2004; 22:410-4.

Kahyaoglu S, Turgay I, Gocmen M, Sut N, Batioglu S. A new predictive scoring system including shock index for unruptured tubal pregnancy patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 126:99-103.

Karger R, Halbe M, Dinges G, Wulf H, Kretschmer V. Blood volume regulation in donors undergoing intermittent-flow plasmapheresis involving a high extracorporeal blood volume. *Transfusion.* 2006; 46:1609-15.

Keller AS, Kirkland LL, Rajasekaran SY, Cha S, Rady MY, Huddleston JM. Unplanned transfers to the intensive care unit: the role of the shock index. *J Hosp Med.* 2010; 5:460-4.

Kilic T, Ermis H, Gulbas G, Kaya O, Aytemur ZA, Inceoglu F et al. Prognostic role of the simplified pulmonary embolism severity index and shock index in pulmonary embolism. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124:678-87.

King RW, Plewa MC, Buderer NM, Knotts FB. Shock index as a marker for significant injury in trauma patients. *Acad Emerg Med.* 1996; 3:1041-5.

Kirkland LL, Malinchoc M, O'Byrne M, Benson JT, Kashiwagi DT, Burton MC et al. A clinical deterioration prediction tool for internal medicine patients. *Am J Med Qual.* 2013; 28:135-42.

Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, Brasel K et al. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *J Trauma*. 2008;64:1638-50.

Le Bas A, Chandraharan E, Addei A, Arulkumaran S. Use of the “obstetric shock index” as an adjunct in identifying significant blood loss in patients with massive postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014; 124:253-5.

Leeflang MM, Scholten RJ, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM. Use of methodological search filters to identify diagnostic accuracy studies can lead to the omission of relevant studies. *J Clin Epidemiol*. 2006; 59:234-40.

Ley EJ, Salim A. Re: shock index: a simple clinical parameter for mortality risk in trauma? *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73:781.

Li B, Fanning C, Patel A, Parikh A. Shock index: blunt clinical predictions. *Crit Care*. 2013; 17:468.

Li Y, Zhang L, Wang Y, Zhang W. Values of multi-slice spiral computed tomography on predicting hypovolemic shock in patients with severe multiple trauma. *Med J Chin PLA*. 2013; 38:48-53.

Liu J, Khitrov MY, Gates JD, Odom SR, Havens JM, Moya MA et al. Automated analysis of vital signs to identify patients with substantial bleeding hospital arrival: a feasibility study. *Shock*. 2015; 43:429-36.

Liu Y, Liu J, Fang ZA, Shan G, Xu J, Qi Z et al. Modified shock index and mortality rate of emergency patients. *World J Emerg Med*. 2012; 3: 114-7.

Mange K., Matsuura D., Cizman B., Soto H, Ziyadeh FN, Goldfarb S et al. Language guiding therapy: the case of dehydration versus volume depletion. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 848-853.

McCall SJ, Musgrave SD, Potter JF, Hale R, Clark AB, Mamas MA et al. The shock index predicts acute mortality outcomes in stroke. *Int J Cardiol*. 2015; 182:523-7.

McGee S. Evidence-Based Physical Diagnosis. 3th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007.

McNab A, Burns B, Bhullar I, Chesire D, Kerwin A. A prehospital shock index for trauma correlates with measures of hospital resource use and mortality. *Surgery*. 2012; 152:473-6.

McNab A, Burns B, Bhullar I, Chesire D, Kerwin A. An analysis of shock index as a correlate for outcomes in trauma by age group. *Surgery*. 2013; 154:384-7.

Metoki H, Ohkubo T, Obara T, Akutsu K, Yamamoto M, Ishikuro M et al. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI Study. *Clin Exp Hypertens*. 2012; 34:290-6.

Moulton SL, Mulligan J, Grudic GZ, Convertino VA. Running on empty? The compensatory reserve index. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 75:1053-9.

Mutschler M, Nienaber U, Munzberg M, Wolfl C, Schoechl H, Paffrath T et al. The Shock Index revisited – a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGU. *Crit Care*. 2013; 17:R172.

Nathan HL, El Ayadi A, Hezelgrave NL, Seed P, Butrick E, Miller S et al. Shock index: an effective predictor of outcome in postpartum haemorrhage? *BJOG*. 2015; 122:268-75.

Newgard CD, Cudnik M, Warden CR, Hedges JR. The predictive value and appropriate ranges of prehospital physiological parameters for high-risk injured children. *Pediatr Emerg Care*. 2007; 23:450-6.

Newgard CD, Richardson D, Holmes JF, Rea TD, Hsia RY, Mann NC et al. Physiologic field triage criteria for identifying seriously injured older adults. *Prehosp Emerg Care*. 2014; 18: 461-70.

Newgard CD, Rudser K, Hedges JR, Kerby JD, Stiell IG, Davis DP et al. A critical assessment of the out-of-hospital trauma triage guidelines for physiologic abnormality. *J Trauma*. 2010; 68:452-62.

Olaussen A, Blackburn T, Mitra B, Fitzgerald M. Review article: Shock index for prediction of critical bleeding post-trauma: a systematic review. *Emerg Med Australas*. 2014; 26:223-8.

Olaussen A, Peterson EL, Mitra B, O'Reilly G, Jennings PA, Fitzgerald M. Massive transfusion prediction with inclusion of the pre-hospital shock index. *Injury*. 2015; 46:822-6.

Onah HE, Oguanuo TC, Mgbor SO. An evaluation of the shock index in predicting ruptured ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2006; 26:445-7.

Ott R, Kramer R, Martus P, Bussenius-Kammerer M, Carbon R, Rupprecht H. Prognostic value of trauma scores in pediatric patients with multiple injuries. *J Trauma*. 2000; 49:729-36.

Paladino L, Subramanian RA, Nabors S, Sinert R. The utility of shock index in differentiating major from minor injury. *Eur J Emerg Med*. 2011; 18:94-8.

Pandit V, Rhee P, Hashmi A, Kulvatunyou N, Tang A, Khalil M et al. Shock index predicts mortality in geriatric trauma patients: an analysis of the National Trauma Data Bank. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76:1111-5.

Pasquier P, Boutonnet M, Giraud N, Salvadori A, Tourtier JP. Hypotension redefined, shock index and massive transfusion. *J Trauma*. 2011; 71:784-5.

Pasquier P, Dubost C, Malgras B, Kearns K, Mérat S. The shock index for pre-hospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding. *Crit Care*. 2015; 19:152.

Pasquier P, Tourtier JP, Boutonnet M, Malgras B, Mérat S. Utility of shock index calculation in combat casualty triage protocol? *Am J Surg*. 2012; 204:812.

Pasquier P, Tourtier JP, Falzone E. The shock index: a further simple tool of triage in combat casualties. *Injury*. 2012; 43:1230.

Polena V, Huchon C, Ramos CV, Rouzier R, Dumont A, Fauconnier A. Non-invasive tools for the diagnosis of potentially life-threatening gynaecological emergencies: a systematic review. *PLoS One*. 2015; 10:e0114189.

Rady MY, Nightingale P, Little RA, Edwards JD. Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure. *Resuscitation*. 1992; 23:227-34.

Rady MY, Rivers EP, Martin GB, Smithline H, Appelton T, Nowak RM. Continuous central venous oximetry and shock index in the emergency department: use in the evaluation of clinical shock. *Am J Emerg Med*. 1992; 10:538-41.

Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med*. 1996; 14:218-25.

Rady MY, Smithline HA, Blake H, Nowak R, Rivers E. A comparison of the shock index and conventional vital signs to identify acute, critical illness in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1994; 24:685-90.

Rady MY. The role of central venous oximetry, lactic acid concentration and shock index in the evaluation of clinical shock: a review. *Resuscitation*. 1992; 24:55-60.

Rappaport LD, Deakyne S, Carcillo JA, McFann K, Sills MR. Age- and sex-specific normal values for shock index in National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2008 for ages 8 years and older. *Am J Emerg Med*. 2013; 31:838-42.

Ritchie G, Glanville J, Lefebvre C. Do published search filters to identify diagnostic test accuracy studies perform adequately? *Health Info Libr J*. 2007; 24:188-92.

Salottolo KM, Mains CW, Offner PJ, Bourg PW, Bar-Or D. A retrospective analysis of geriatric trauma patients: venous lactate is a better predictor of mortality than traditional vital signs. *Scand J Trauma Resus Emerg Med*. 2013; 21:7.

Schafer K, Van Sickle C, Hinojosa-Laborde C, Convertino VA. Physiologic mechanisms underlying the failure of the "shock index" as a tool for accurate assessment of patient status during progressive simulated hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 75(2 suppl. 2):S197-202.

Severinghaus JW. Takuo Aoyagi: discovery of pulse oximetry. *Anesth Analg* 2007; 105(suppl. 6):S1-4.

Shamir MY, Kaplan L, Marans RS, Willner D, Klein Y. Urine flow is a novel hemodynamic monitoring tool for the detection of hypovolemia. *Anesth Analg*. 2011; 112:593-6.

Simon J, Farkas T, Gingl Z, Csillik A, Korsós A, Rudas L et al. Noninvasive continuous arterial pressure measurements in the assessment of acute, severe central hypovolemia. *Acta Physiol Hung*. 2015; 102:43-50.

Singh A, Ali S, Agarwal A, Srivastava RN. Correlation of shock index and modified shock index with the outcome of adult trauma patients: a prospective study of 9860 patients. *N Am J Med Sci*. 2014; 6:450-2.

Sloan EP, Koenigsberg M, Clark JM, Weir WB, Philbin N. Shock index and prediction of traumatic hemorrhagic shock 28-day mortality: data from the DCLHb Resuscitation Clinical Trials. *West J Emerg Med*. 2014; 15:795-802.

Sohn CH, Kim WY, Kim SR, Seo DW, Ryou SM, Lee YS et al. An increase in initial shock index is associated with the requirement for massive transfusion in emergency department patients with primary postpartum hemorrhage. *Shock*. 2013; 40:101-5.

Talmor D, Jones AE, Rubinson L, Howell MD, Shapiro NI. Simple triage scoring system predicting death and the need for critical care resources for use during epidemics. *Crit Care Med*. 2007; 35:1251-6.

Tanaka H, Katsuragi S, Tanaka K, Kawamura T, Nii M, Kubo M et al. Application of the perfusion index in obstetric bleeding. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29:3812-4.

Thom O, Taylor DM, Wolfe RE, Myles P, Krum H, Wolfe R. Pilot study of the prevalence, outcomes and detection of occult hypoperfusion in trauma patients. *Emerg Med J*. 2010; 27:470-2.

Thys DM, Kaplan JA. *The ECG in anesthesia and critical care*. New York: Churchill Livingstone; 1987.

Toccaceli A, Giampaolletti A, Dignani L, Lucertini C, Petrucci C, Lancia L. The role of shock index as a predictor of multiple-trauma patient's pathways. *Nurs Crit Care*. 2016; 21:e12-9.

Tourtier JP, Auroy Y, Ausset S. Shock index and "crump factor". *J Trauma*. 2010; 69:1002.

Tourtier JP, Forsans E, Franck L, Pierret C, Auroy Y. Is the shock index a dynamic index? *J Trauma*. 2011; 71:1090-1.

Tourtier JP, Moullec DL, Jault P, Diraison Y. Shock index and undertriage. *J Trauma*. 2010; 69:733.

Trivedi S, Demirci O, Arteaga G, Kashyap R, Smischney NJ. Evaluation of preintubation shock index and modified shock index as predictors of postintubation hypotension and other short-term outcomes. *J Crit Care*. 2015; 30:861.e1-7.

Tseng J e Nugent K. Utility of the shock index in patients with sepsis. *Am J Med Sci*. 2015; 349:531-5.

Van Genderen ME, Bartels SA, Lima A, Bezemer R, Ince C, Bakker J et al. Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2013; 116:351-6.

Van Sickle C, Schafer K, Mulligan J, Grudic GZ, Moulton SL, Convertino VA. A sensitive shock index for real-time patient assessment during simulated hemorrhage. *Aviat Space Environ Med*. 2013; 84:907-12.

Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD, McGwin G Jr, Rue LW 3rd, Weinberg JA. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. *J Trauma*. 2011; 70:384-8; discussion 388-90.

Wexler LF, Pohost GM. Hemodynamic monitoring: noninvasive techniques. *Anesthesiology*. 1976 45:156-83.

Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003; 10:3-25.

Whiting P, Westwood M, Burke M, Sterne J, Glanville J. Systematic reviews of test accuracy should search a range of databases to identify primary studies. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61:357-64.

Wiggers CJ. The present status of shock problem. *Physiol Rev*. 1942; 22:74-123.

Wilson AH, Kidd AC, Skinner J, Musonda P, Pai Y, Lunt CJ et al. A simple 5-point scoring system, NaURSE (Na<sup>+</sup>, Urea, Respiratory rate and Shock Index in the Elderly), predicts in-hospital mortality in oldest old. *Age Ageing*. 2014; 43:352-7.

Witting MD, Gallagher K. Unique cutpoints for sitting-to-standing orthostatic vital signs. *Am J Emerg Med*. 2003; 21:45-7.

Witting MD, Smithline HA. Orthostatic change in shock index: comparison with traditional tilt test definitions. *Acad Emerg Med*. 1996; 3:926-31.

Yomoto T, Iida A, Hirayama T, Tsukahara K, Shiba N, Yamanouchi H et al. Immediate screening method for predicting the necessity of massive transfusions in trauma patients: a retrospective single-center study. *J Intensive Care*. 2014; 2:54.

Zaritsky A. Is the shock index useful in children? *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14:830-831.

Zarzaur BL, Croce MA, Fischer PE, Magnotti LJ, Fabian TC. New vitals after injury: shock index for the young and age x shock index for the old. *J Surg Res*. 2008; 147:229-36.

Zarzaur BL, Croce MA, Magnotti LJ, Fabian TC. Identifying life-threatening shock in the older injured patient: an analysis of the National Trauma Data Bank. *J Trauma*. 2010; 68:1134-8.

## **9 APÊNDICES E ANEXOS**

**Apêndice 1 – Estratégia de busca completa**

(Shock index OR ROPE OR Pulse rate over pressure evaluation OR traditional vital signs OR traditional vital sign OR vital signs OR vital signs OR heart rate OR Heart Rates OR Pulse Rate OR Pulse Rates OR Cardiac Chronotropy OR Cardiac Chronotropism OR Heart Rate Control OR Blood pressure OR Systolic Pressure OR Systolic Pressures OR Diastolic Pressure OR Pulse Pressure) AND (hypovolemia OR hypovolemias OR Hypovolemic OR Hypovolemics)

**Anexo 1 – Formulário QUADAS****QUADAS-2**

<b>Phase 1: State the review question:</b>
<i>Patients (setting, intended use of index test, presentation, prior testing):</i>
<i>Index test(s):</i>
<i>Reference standard and target condition:</i>
<b>Phase 2: Draw a flow diagram for the primary study</b>

### Phase 3: Risk of bias and applicability judgments

QUADAS-2 is structured so that 4 key domains are each rated in terms of the risk of bias and the concern regarding applicability to the research question (as defined above). Each key domain has a set of signalling questions to help reach the judgments regarding bias and applicability.

#### DOMAIN 1: PATIENT SELECTION A. Risk of Bias

Describe methods of patient selection:

Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes/No/Unclear
Was a case-control design avoided?	Yes/No/Unclear
Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes/No/Unclear

**Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR**

#### B. Concerns regarding applicability

Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):

**Is there concern that the included patients do not match the review question?**

**CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR**

#### DOMAIN 2: INDEX TEST(S)

If more than one index test was used, please complete for each test.

##### A. Risk of Bias

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes/No/Unclear
If a threshold was used, was it pre-specified?	Yes/No/Unclear

**Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR**

##### B. Concerns regarding applicability

**Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?**

**CONCERN: LOW / HIGH / UNCLEAR**

**DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD****A. Risk of Bias**

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes/No/Unclear

Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes/No/Unclear

**Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?**

**RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR**

**B. Concerns regarding applicability**

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?

**CONCERN: LOW / HIGH / UNCLEAR**

**DOMAIN 4: FLOW AND TIMING****A. Risk of Bias**

Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):

Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:

Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes/No/Unclear

Did all patients receive a reference standard?	Yes/No/Unclear
Did patients receive the same reference standard?	Yes/No/Unclear
Were all patients included in the analysis?	Yes/No/Unclear

**Could the patient flow have introduced bias**

**RISK:LOW/HIGH/UNCLEAR**

## Anexo 2 – Formulário de extração de dados

<b>Authors and year of publication</b>	
<b>Country</b>	
<b>Type of participants</b>	N total = N shock index = N SBP = N HR =
<b>Mean age (years)</b>	Mean age total = Mean age shock index = Mean age SBP = Mean age HR =
<b>Index test:</b>	
<b>Reference standard:</b>	
OUTCOMES OF INTEREST	
<b>Hypovolemia:</b>	Shock index:  Reference standard:
<b>Mortality:</b>	Shock index:  Reference standard:
<b>Massive transfusion:</b>	Shock index:  Reference standard:

## Apêndice 2 – Exemplo de Cartas aos autores

Dear Dr Birkhahn

We are doing a systematic review of diagnostic tests on Hypovolemia, entitled: “Shock Index for a Early Diagnosis of Hypovolemia During Non- or Simulated Hemorrhage. A Systematic Review and Meta-Analysis”.

We would highly appreciate wheter you could provide us with some data regarding your paper published on: *American Journal of Emergency Medicine* (2005) 23, 323 – 326. “Shock index in diagnosing early acute hypovolemia”.

Could you please fill the attached table with the data related to the three cut-off you’ve used in your paper? It’s easy, you only need to provide both the number of patients with hypovolemia and total participant.

Do you have data related to all SBP, HR and SI for a cut-off of < 90, < 100 and < 0,7, respectively?

If yes, could you please provide it along with the cut-off you defined in your article as per the table attached?

As sooner as we get your data better.

Thank you very much in advance,

Vagner Albuquerque

On behalf of  
Lais Navarro  
Regina El Dib  
Anesthesiology Department  
Botucatu Medical School  
UNESP – Univ Estadual Paulista, São Paulo, Brazil

### Anexo 3 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

 <p><b>Universidade Estadual Paulista</b> <b>Faculdade de Medicina de Botucatu</b></p> <p>Diárito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P. CEP: 18.618-970 Fone: (14) 3880-1008 / 3880-1009 e-mail secretaria: <a href="mailto:capelup@fmb.unesp.br">capelup@fmb.unesp.br</a> <a href="mailto:kieber@fmb.unesp.br">kieber@fmb.unesp.br</a> e-mail coordenadoria: <a href="mailto:smolima@fmb.unesp.br">smolima@fmb.unesp.br</a></p>		 <p>Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997</p>
<p>Botucatu, 16 de setembro de 2016</p>		<p>OF. 86/2016-CEP</p>
<p>Ilustríssima Senhora Profa. Dra. Lais Helena Navarro e Lima Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu</p> <p>Prezada Profa. Lais,</p> <p>Com referência a solicitação de Vossa Senhoria, referente ao Estudo "Eficácia do índice de choque no diagnóstico precoce de hipovolemia. Revisão sistemática e metanálise proporcional", que será desenvolvido por Wagner Cavalcanti de Albuquerque, orientado por Vossa Senhoria, informo tratar-se de "Revisão Sistemática da Literatura", sem necessidade de obtenção de parecer ético.</p> <p>Atenciosamente,</p> <p style="text-align: center;">           Profª Drª Silvana Andréa Molina Lima          Coordenadora do CEP.       </p>		