



**Instituto Nacional de Cardiologia**  
**Coordenação de Ensino e Pesquisa**  
**Programa de Pós-Graduação**

**Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Hidroxietilamido 130/0,4 para pacientes  
com traumas, hemodinamicamente  
instáveis.**

**Gleice Gomes Telles Ribeiro**  
**Maio / 2020**

## Sumário

<b>1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA .....</b>	<b>2</b>
<b>2. TECNOLOGIA .....</b>	<b>3</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>6</b>
<b>5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS .....</b>	<b>12</b>
<b>6. RECOMENDAÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>14</b>

# **1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA**

## **1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença**

O trauma pode ser definido como evento nocivo proveniente da transmissão de energias - mecânica, química, térmica, elétrica ou por irradiação (1). Compõe o capítulo XX da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) denominado “causas externas de morbidade e mortalidade”. Tal capítulo inclui traumas, lesões e quaisquer agravos de saúde, deliberados ou não, de início súbito e como consequência imediata de violência, envenenamento ou quaisquer outras causas exógenas (2).

Anualmente, as causas externas são responsáveis por mais de cinco milhões de mortes em todo o mundo, representando 9% da mortalidade mundial (3). No Brasil, segundo os dados obtidos junto ao Departamento de Informática do SUS (DATASUS), referente a 2018, representam a segunda causa de mortalidade, ficando atrás apenas das patologias cardiovasculares. Para aqueles indivíduos entre 5 e 39 anos, o trauma representa a principal causa de óbito, com frequência bastante superior às demais.

Uma das possíveis consequências do trauma é a hipovolemia, que pode ser definida como o estado fisiológico no qual ocorre uma redução do volume plasmático. Em situações em que ocorre perda acentuada de volume, muitos mecanismos homeostáticos são ativados a fim de manter a adequada perfusão tecidual em órgãos críticos como cérebro e coração. Contudo, esses mecanismos compensatórios podem resultar na redução de oxigênio em outros órgãos vitais (4).

A hipovolemia é a causa mais comum de choque em doentes traumatizados. O choque pode ser definido como uma anormalidade do sistema circulatório, resultando em perfusão orgânica e oxigenação tecidual inadequadas. O tratamento consiste no controle imediato da hemorragia e na reposição com fluidos ou sangue. Ademais, pode ser necessário o controle operatório da hemorragia contínua do doente (5).

Nesse contexto, o diagnóstico precoce e a rápida reposição volêmica são fundamentais, uma vez que a terapia tardia pode ter como consequência a lesão isquêmica e o choque irreversível, além da falência múltipla de órgãos. O objetivo

da reposição volêmica no paciente traumatizado é mitigar o número de células acometidas pela má perfusão tecidual (6).

## **1.2 - Tratamento recomendado**

Pacientes traumatizados hipovolêmicos necessitam de duas intervenções básicas: reversão da hipovolemia e controle da hemorragia. Acerca da reversão da hipovolemia, as soluções utilizadas para restauração volêmica são solução fisiológica (NaCl-0,9%), solução salina hipertônica (SH) 3.5% e 7.5%, solução de Ringer lactato, dextrano de baixo peso molecular (Dextran-40), albumina 25%, albumina 5% e hidroxietilamido(7).

A Sociedade Brasileira de Atendimento Integrado ao Traumatizado (SBAIT) recomenda o tratamento do choque hipovolêmico com solução cristalóide aquecida - Ringer lactato ou solução fisiológica. O cristalóide consiste em uma solução composta de partículas iônicas e não iônicas(8).

O esquema terapêutico proposto inicia com 2L de solução em adultos ou 20 mL/kg em crianças. Nos traumas penetrantes com hemorragia, a reposição agressiva de volume não é indicada antes do controle definitivo do sangramento (8).

A diretriz internacional *Advanced Trauma Life Support - ATLS®* também preconiza o uso de cristalóides. O uso de Ringer lactato é recomendado preferencialmente como fluido inicial para o paciente traumatizado, pois a solução fisiológica em grandes volumes pode induzir uma acidose hiperclorêmica (6).

No choque séptico, os cristalóides têm sido recomendados como primeira linha na ressuscitação dos pacientes. Contudo, considerando que não há consenso na literatura disponível sobre o assunto, não há recomendações definitivas quanto à solução cristalóide mais apropriada (9).

## **2. TECNOLOGIA**

O Hidroxietilamido é um coloide sintético derivado de amido ceroso quase inteiramente composto de amilopectina. Atua como repositor do volume plasmático, a fim de restabelecer a pressão osmótica gerada pelas proteínas presentes no sangue, principalmente pela albumina (10).

A solução de Hidroxietilamido é indicada para o tratamento e a prevenção da diminuição do volume do plasma sanguíneo – hipovolemia - e choque. As situações em que há necessidade de terapia e prevenção de hipovolemia e choque são: primeiros socorros em acidentes; intervenções cirúrgicas ou traumatológicas; tratamento clínico generalizado; terapia intensiva; e hemodiluição normovolêmica aguda (auto-transfusão) em intervenções cirúrgicas. Indicado também para hemodiluição utilizada em distúrbios circulatórios ontogênicos (proveniente de transformação biológica sofrida pelo indivíduo) e plaquetários (10).

A solução deverá ser utilizada somente por via intravenosa, individualizada e a dose é dependente da idade, do peso, das condições clínicas do paciente e das determinações em laboratório. Dosagens maiores que a indicada pelo médico, pode resultar em hemodiluição excessiva, podendo acarretar reações indesejáveis (10).

A dose diária e a taxa de infusão dependem da perda de sangue do paciente, da manutenção ou restauração da hemodinâmica e da hemodiluição (efeito de diluição).

A dose diária máxima é de 50 mL/kg peso corpóreo/dia. Pode ser administrado repetidamente durante vários dias conforme as necessidades do paciente.

## 2.1 - Custo Mensal do Tratamento

O preço unitário do medicamento Hidroxietilamido foi determinado a partir da média ponderada dos preços registrados no Banco de Preços em Saúde – BPS (11), no período de 07/04/2018 a 07/10/2019, conforme demonstrado no quadro 1.

Considerando um caso base no qual um indivíduo traumatizado com peso corpóreo de 70kg, em esquema reposição volêmica com Hidroxietilamido 130/0,4 por 5 dias, e ainda a dose diária máxima prevista em bula, o custo do tratamento por paciente é estimado em R\$ 806,45.

Tabela 1. Custo unitário do medicamento Hidroxietilamido 130/0,4

Medicamento	Apresentação	Unidade de fornecimento	Custo unitário (Média Ponderada)
HIDROXIETILAMIDO	SOLUÇÃO À 6%, 130/0,4 -INJETÁVEL, EM SISTEMA FECHADO	BOLSA 500,00ML	23,0414

Fonte: BPS .

### 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

#### 3.1 Pergunta estruturada

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso do medicamento Hidroxietilamido 130/0,4 para pacientes com traumas, hemodinamicamente instáveis. Dessa forma, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se na Tabela 2.

**Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (PICO).**

<b>População</b>	Paciente traumatizado, hipovolêmico, hemodinamicamente instável
<b>Intervenção</b>	Hidroxietilamino 130/0,4-500mL
<b>Comparação</b>	Cristaloides
<b>Desfechos</b>	Mortalidade, eventos adversos
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões Sistemáticas com ou sem Metanálise

Fonte: elaboração própria

**Pergunta estruturada:** Em pacientes traumatizados, hemodinamicamente instáveis, necessitando de reposição volêmica, o uso de hidroxietilamido 130/0,4-500mL comparado ao uso de cristaloides reduz mortalidade ou eventos adversos?

#### 3.2 – Busca por evidências

A busca por evidências científicas disponíveis sobre o uso do medicamento Hidroxietilamido 130/0,4 para pacientes com traumas, hemodinamicamente instáveis, foi realizada em 02 de abril de 2019 e atualizada em 24 de julho do mesmo ano. As bases de dados pesquisadas foram Cochrane Library, CRD (Centre for Reviews and Dissemination), MEDLINE e LILACS, conforme estratégias descritas na tabela 2.

**Tabela 2. Estratégias de busca**

Base de dados	Estratégias de busca	Nº de artigos encontrados
<b>Pubmed</b>	("hydroxyethyl starch derivatives"[MeSH Terms] OR "Hydroxyethyl Starch Derivatives"[Title/Abstract]) AND (((("hypovolemia"[MeSH Terms] OR "hypovolemia"[MeSH Terms]) OR "hypovolemia"[MeSH Terms]) OR "shock"[MeSH Terms]) OR "hypovolemia"[MeSH Terms]) OR "shock"[MeSH Terms]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND ("2009/04/28"[PDat] : "2019/04/25"[PDat])	<b>22</b>
<b>CRD</b>	MeSH DESCRIPTOR Hydroxyethyl Starch Derivatives EXPLODE ALL TREES * FROM 2009 TO 2019	<b>21</b>
<b>Cochrane Library</b>	"hydroxyethyl starch" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched).Limits: Cochrane Reviews	<b>8</b>
<b>Lilacs</b>	(tw:(tw:((tw:(hydroxyethyl starch derivatives )) OR (tw:(hidroxietilamido)) OR (tw:(hidroxietil amido)) AND (tw:(hypovolemia)) OR (tw:(hipovolemia)) AND (instance:"regional") AND ( limit:("humans") AND la:("en" OR "pt" OR "es")))) AND (instance:"regional")) AND (instance:"regional") AND (instance:"regional") AND (instance:"regional") AND ( type_of_study:("systematic_reviews"))	<b>5</b>

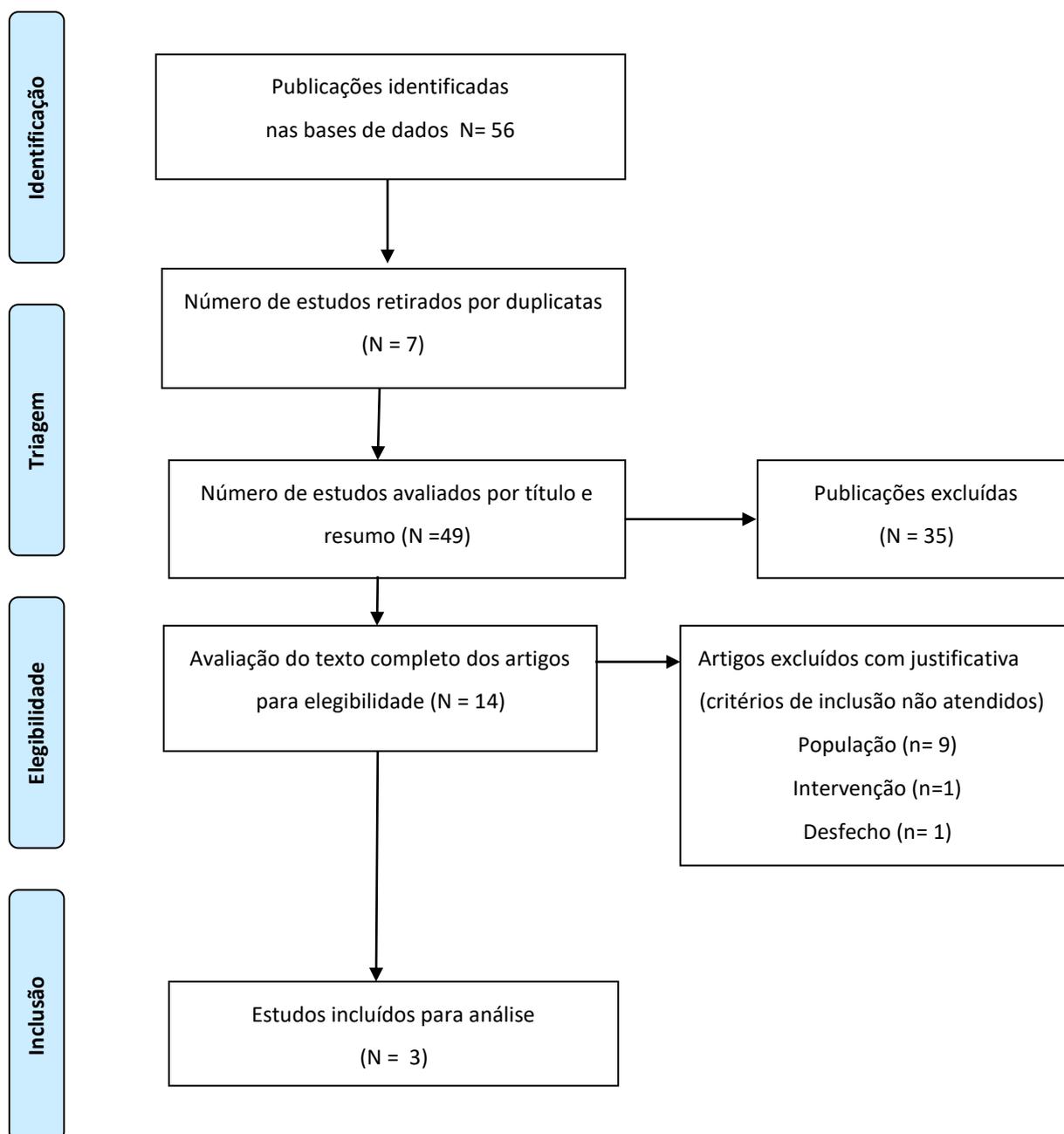
## 4. RESULTADOS

### 4.1 - Resultados da análise das evidências

O processo de seleção dos estudos está sumarizado na Figura 1. Identificou-se 56 referências por meio da pesquisa nas bases de dados eletrônicas citadas no item 3.2, das quais sete foram excluídos por serem duplicatas, resultando em três estudos que serão utilizados como base para este parecer.

A qualidade metodológica foi avaliada segundo os critérios definidos pela ferramenta AMSTAR 2 que permite estimar o grau da confiança geral nos resultados descritos nas revisões sistemáticas listadas no Apêndice A.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: adaptação do formato PRISMA 2009

## 4.2 – Caracterização dos estudos selecionados

### Gattas et al.

O estudo, realizado na Austrália, consiste na atualização de uma revisão sistemática com metanálise, a fim de avaliar se as publicações adicionais teriam potencial para alterar substancialmente as evidências a favor e contra uso de hidroxietilamido 6% - 130/0,4 em comparação com outros fluidos de reanimação, dentre eles a solução de Ringer com Lactato, em pacientes em estados críticos.

Nesse contexto, o objetivo principal do estudo foi determinar se houve uma diferença no risco de morte e no tratamento com terapia renal substitutiva (TRS) em adultos gravemente doentes que receberam hidroxietilamido 6%-130/0,4 em comparação com outros fluidos de reanimação.

Trinta e cinco ensaios clínicos foram selecionados, totalizando 10.391 participantes elegíveis para essa revisão sistemática; vinte cinco estudos relataram mortalidade e onze relataram terapia de substituição renal.

No que tange a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, apenas três estudos foram classificados com baixo risco de viés conforme critérios preestabelecidos. Vinte um de trinta e cinco estudos foram considerados de alto risco viés, incluindo sete de dez estudos comparando hidroxietilamido 6% - 130/0,4 a outras preparações de hidroxietilamido. Estudos comparando hidroxietilamido 6% - 130/0,4 a pelo menos um grupo controle cristalóide eram geralmente de qualidade superior (oito dos 14 tiveram pontuação baixa ou intermediária).

A principal conclusão desta revisão sistemática é que ressuscitação com hidroxietilamido 6% - 130/0,4, em comparação com outros fluidos, está associado a um aumento de 8% no risco relativo de morte e um aumento de 25% no risco de ser tratado com terapia renal substitutiva. Não havia heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos. Os principais resultados obtidos estão descritos na tabela 3.

Foi destacado pelos autores como força do estudo, a inclusão de ensaios em larga escala que se concentraram nos desfechos mortalidade e tratamento com terapia de substituição renal. Já as limitações foram evidenciadas pelo fato de não ter sido extraídos os dados para outros resultados e pela falta de contato com os autores a fim de obter informações adicionais não publicadas.

**Tabela 3. Principais resultados do estudo Gattas et al.**

AUTOR/ANO	DEFECOS DE INTERESSE AVALIADOS	RESULTADOS
Gattas et al., 2013	Mortalidade e terapia de substituição renal	928 mortes dos 4.691 pacientes (19,8%) no grupo hidroxietilamido 130/0,4 e 871 mortes de 4.720 (18,5%) nos grupos controle, incluindo os cristaloides. O risco relativo (RR) no grupo hidroxietilamido 130/0,4 foi de 1,08, intervalo de confiança (IC) 1,00 a 1,17, I <sup>2</sup> = 0%. Tratamento com terapia de substituição renal ocorreu em 378 dos 4.236 pacientes (8,9%) no grupo hidroxietilamido 130/0,4 e 306 de 4.260 (7,2%) no grupo controle. RR hidroxietilamido 130/0,4 - 1,25, IC 95% 1,08 a 1,44, I <sup>2</sup> = 0%).

A qualidade da evidência foi classificada como criticamente baixa pelo AMSTAR 2

### **Hartog, et al.**

Consiste em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados realizada na Alemanha cujo objetivo foi avaliar sistematicamente a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados de ressuscitação por meio da utilização da solução para infusão de hidroxietilamido 130/0,4 a fim de julgar se esses estudos são capazes de provar a segurança desse composto. Uma vez que existem evidências que afirmam que os efeitos nocivos atribuídos ao uso de hidroxietilamido estão associados à dose, ao comprometimento da coagulação, prurido, armazenamento tecidual e aumento da mortalidade.

Após a identificação dos estudos por meio da estratégia de busca previamente definida e análise das referências, cinquenta e seis ensaios clínicos randomizados foram selecionados para realização do referido estudo Todos os ensaios incluídos

utilizaram como população - indivíduos adultos que fizeram uso de hidroxietilamido 130/0,4 como terapia para a prevenção ou tratamento da hipovolemia aguda no procedimento cirúrgico, de emergência ou de cuidados intensivos. Dessa forma, 6% ou 10% de hidroxietilamido 130/0,4 foi considerado um fluido de intervenção e qualquer outro fluido, colóide ou não colóide, foram considerados fluidos de controle.

Os resultados obtidos estão sumarizados na tabela 4. Tais resultados permitiram concluir que os estudos analisados não foram projetados para resultados de segurança clinicamente importantes. Principalmente porque avaliaram populações reduzidas, utilizavam fluidos de controle inadequados e curtos períodos de observação. Esses estudos não permitem nenhuma conclusão sobre a segurança do hidroxietilamido 130/0,4. A qualidade da evidência foi classificada como moderada pelo AMSTAR 2.

**Tabela 4. Principais resultados do estudo Hartog, et al.**

AUTOR/ANO	DEFECOS DE INTERESSE AVALIADOS	RESULTADOS
Hartog, et al. 2011	Desfechos de segurança: coagulopatia, insuficiência renal, prurido, Armazenamento tecidual ou mortalidade.	Pacientes com sepse grave tiveram uma mortalidade em 28 dias de 18%, que não diferiram entre os grupos hidroxietilamido 130/0,4 e não hidroxietilamido 130/0,4; 37 após cirurgia abdominal de emergência, a mortalidade em 30 dias foi de 1 de 14 vs. 2 de 15 (hidroxietilamido 130/0,4 vs. 7,5% de NaCl), correspondendo a uma taxa de mortalidade geral de 10% .38 estudos cirúrgicos relataram prurido após 15 ou 30 dias, mas não encontraram diferença entre os grupos. Os estudos avaliados não foram projetados para resultados de segurança clinicamente importantes, principalmente pelos seguintes fatores: tamanho da população, a utilização de comparadores inadequados e em função do curto período de observação.

## Mutter TC, Ruth CA, Dart AB

Consiste na atualização de uma revisão da Cochrane publicada pela primeira vez em 2010. Tal estudo é uma revisão sistemática realizada no Canadá de ensaios clínicos randomizados, nos quais o hidroxietilamido foi comparado a uma fluidoterapia alternativa para prevenção ou tratamento da depleção do volume intravascular.

O principal objetivo do estudo foi examinar os efeitos do hidroxietilamido na função renal em comparação com outras terapias de ressuscitação de fluidos em diferentes populações de pacientes.

Os desfechos primários foram terapia renal substitutiva (TRS), insuficiência renal e lesão renal aguda (LRA). A triagem, seleção, extração de dados e avaliação da qualidade de cada artigo recuperado foram realizadas por dois autores, utilizando métodos padronizados. Todos os resultados foram analisados usando risco relativo (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC95%). Os autores foram contatados quando os dados publicados estavam incompletos.

Esta revisão incluiu 42 estudos, totalizando 11.399 pacientes, incluindo 19 estudos da revisão original (2010), bem como 23 novos estudos. Os principais resultados obtidos estão descritos na tabela 5.

**Tabela 5. Principais resultados do estudo Mutter TC, Ruth CA, Dart AB.**

AUTOR/ANO	DESFECHOS DE INTERESSE AVALIADOS	RESULTADOS
Mutter TC, Ruth CA, Dart AB, 2013	Desfechos de segurança: coagulopatia, insuficiência renal, prurido, armazenamento tecidual ou mortalidade.	Todos os produtos com hidroxietilamido aumentam o risco de lesão renal aguda e a necessidade de tratamento com terapia renal substitutiva em todas as populações de pacientes. Ainda não foi estabelecido um volume seguro de qualquer solução hidroxietilamido. Na maioria das situações clínicas, é provável que esses riscos superem quaisquer benefícios. Terapias de reposição de volume alternativas devem ser priorizadas.

A qualidade da evidência foi classificada como alta pelo AMSTAR 2.

## **5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS**

Após pesquisa nos sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais National Institute for Health and Care excellence – NICE, e Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH, acerca das recomendações do uso do Hidroxietilamido 130/0,4 para pacientes hemodinamicamente instáveis constatou-se que tais agências convergem no sentido de não recomendar o uso de Hidroxietilamido para pacientes que necessitam de ressuscitação por fluido.

O CADTH informa que de acordo com as evidências disponíveis, o uso de hidroxietilamido está associado ao aumento do risco de mortalidade e disfunção renal quando usado para ressuscitação em pacientes críticos e pacientes com sepse grave. Ademais, sugerem que o uso de hidroxietilamido em pacientes submetidos à cirurgia pode estar associado ao aumento do risco de sangramento e reoperação devido ao sangramento. Foi pontuado ainda que os hidroxietilamidos foram menos econômicos, em comparação com a albumina, quando usados para o ressuscitamento em pacientes com sepse (12).

Segundo a diretriz CG174 da NICE o uso de cristaloides que contêm sódio na faixa de 130 mmol / litro a 154 mmol / litro, com um bolus de 500 ml por menos de 15 minutos, é recomendado nos casos em que pacientes necessitem de ressuscitação com fluidos intravenosos. A diretriz recomenda também que o Hidroxietilamido não seja utilizado para reanimação fluida (13)

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) até o presente momento não realizou estudos sobre Hidroxietilamido.

## **6. RECOMENDAÇÃO**

As escassas evidências científicas localizadas sobre o uso do medicamento Hidroxietilamido 130/0,4 para pacientes hemodinamicamente instáveis apresentaram resultados imprecisos acerca da eficácia e segurança do medicamento.

Destaca-se ainda que os estudos sugerem que uso do medicamento Hidroxietilamido 130/0,4 esteja associado ao aumento de eventos adversos graves como mortalidade e disfunção renal.

Ademais, as principais agências de avaliação de tecnologias do mundo não recomendam a utilização do Hidroxietilamido 130/0,4 em detrimento de outros fluidos amplamente utilizados em pacientes críticos, hemodinamicamente instáveis.

Portanto, não é recomendada a administração de Hidroxietilamido 130/0,4 para pacientes hemodinamicamente instáveis.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Poggetti RS tradutor. National Association of Emergency Medical Technicians, Pre-Hospital Trauma Life Support Committee; American College of Surgeons, Committee on Trauma. Atendimento pré-hospitalar ao traumatizado: básico e avançado. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
2. Departamento de Informática do SUS [Internet]. [cited 2019 Apr 11]. Available from: [http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/v01\\_y98.htm](http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/v01_y98.htm)
3. Araújo A, Menezes R, Mendonça AE, Lopes M, Tavares A, Lima H. Mortality profile from falls in the elderly. Rev Pesqui Cuid é Fundam Online [Internet]. 2014 Jul 1;6(3):863–75. Available from: [http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/2814/pdf\\_1320](http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/2814/pdf_1320)
4. Zhang J, Ren H, Jiang J, Ding M, Meng M, Zeng J, et al. [The effects of joint administration of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and high-volume hemofiltration on patients with acute lung injury and acute kidney injury]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Apr 3];23(12):755–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153015>
5. Cirurgiões CA de, Trauma C de. Colégio Americano de Cirurgiões Comitê de Trauma. 2010.
6. Sakabe D, Chade MC, Mestieri HM, Mauro J, Rodrigues DS. Reposição volêmica em pacientes politraumatizados. Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba [Internet]. 2004;6(1):21–8. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/viewFile/357/pdf>
7. Beatriz A, Lima M, Volêmica R, Vítimas EM, No DET. No Title. 2015;
8. Sociedade Brasileira de Atendimento Integrado ao Traumatizado (SBAIT) [Internet]. [cited 2019 Apr 15]. Available from: <http://www.sbait.org.br>
9. Corrêa TD, Cavalcanti AB, De Assunção MSC. Balanced crystalloids for septic shock resuscitation. Rev Bras Ter Intensiva. 2016;28(4):463–71.
10. Kabi F. Fresenius Kabi Solução para infusão. 2019;
11. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
12. Hydroxyethyl Starch versus Other Plasma Volume Expanders: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness, and Guidelines for Use | CADTH.ca [Internet]. [cited 2019 Oct 11]. Available from: <https://www.cadth.ca/hydroxyethyl-starch-versus-other-plasma-volume-expanders-review-clinical-and-cost-effectiveness-and>

13. Overview | Intravenous fluid therapy in adults in hospital | Guidance | NICE. [cited 2019 Oct 11]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>
14. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jul 23 [cited 2019 Apr 3]; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007594.pub3>
15. Bunn F, Trivedi D. Colloid solutions for fluid resuscitation. In: Bunn F, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2019 Apr 3]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001319.pub5>
16. Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Apr 3];112(3):635–45. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000539-201103000-00028>
17. Shi X-Y, Zou Z, He X-Y, Xu H-T, Yuan H-B, Liu H. Hydroxyethyl starch for cardiovascular surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011 Aug 2 [cited 2019 Jul 24];67(8):767–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-011-1008-5>
18. Simonetti RG, Perricone G, Nikolova D, Bjelakovic G, Glud C. Plasma expanders for people with cirrhosis and large ascites treated with abdominal paracentesis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019;(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004039.pub2>
19. Patel A, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of 6 % tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 May 22 [cited 2019 Jul 24];39(5):811–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-013-2863-6>
20. Serpa Neto A, Veelo DP, Peireira VGM, de Assunção MSC, Manetta JA, Espósito DC, et al. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Crit Care* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 Jul 24];29(1):185.e1-185.e7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944113003870>
21. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2019 Jul 24];346(feb15 1):f839–f839. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.f839>
22. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, Hamilton M, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6%

- hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Jul 24];112(1):25–34. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000709121731966>
23. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 Apr 14 [cited 2019 Jul 24];39(4):558–68. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-013-2840-0>
  24. Hartog CS, Reuter D, Loesche W, Hofmann M, Reinhart K. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive Care Med* [Internet]. 2011 Nov 12 [cited 2019 Jul 24];37(11):1725–37. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-011->
  25. Zhong J-Z, Wei D, Pan H-F, Chen Y-J, Liang X-A, Yang Z-Y, et al. Colloid Solutions for Fluid Resuscitation in Patients with Sepsis: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Emerg Med* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Jul 24];45(4):485–95. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736467913005155>

APÊNDICE A – Qualidade das revisões sistemáticas (AMSTAR 2)

Questions	Gattas, et al. (2013)	Hartog, et al. (2011)	Mutter TC, Ruth CA, Dart AB, (2013 )
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	No	yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No	No	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Partial Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	Yes	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	Yes	Yes
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	Yes	0
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	Yes	0
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No	Yes	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	0	Yes	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No	Yes	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Partial yes	Yes	Yes
<b>Results</b>	Critically low	Moderate quality review	High quality review