

ESTRATÉGIAS CLÍNICAS PARA CONTROLAR HEMORRAGIAS E ANEMIA SEM TRANSFUSÃO DE SANGUE EM PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS*

PRINCÍPIOS GERAIS DE CONDUTAS EM UTI

1. Use de critério clínico, **esteja preparado para modificar quaisquer práticas rotineiras** (p. ex., vigilância extra, rápido controle de sangramento).
2. **Formule um planejamento clínico individualizado** para facilitar a rápida tomada de decisões e evitar atrasos no tratamento. Planejamento bem-sucedido inclui previsão, prevenção, pronto reconhecimento e tratamento da perda sanguínea e anemia pelo uso de múltiplas intervenções terapêuticas apropriadas.
3. **Discuta procedimentos em potencial ou indicados** e seus riscos e benefícios com o paciente/responsável ou procurador.
4. **Adote uma abordagem interdisciplinar colaborativa** entre as especialidades clínicas envolvidas (medicina interna, cirurgia, radiologia, hematologia, enfermagem e farmácia) com administração ativa do clínico-chefe.
5. **Mantenha comunicação contínua** com respeito ao controle do paciente entre os membros da equipe de cuidados intensivos e os consultores, especialmente durante as trocas de equipe. Se houver múltiplas condições tratadas por diferentes especialistas, a colaboração e coordenação entre as especialidades é especialmente importante.
6. **Consulte especialistas** que já têm experiência no controle de pacientes sem transfusão de sangue alogênico. Reconhecer fatores de risco de sangramento ou anemia pode ajudar os clínicos a prever/perceber a necessidade de medidas preventivas ou de controle.
7. **Mantenha vigilância ativa e contínua dos sinais e sintomas de perda de sangue** ou deterioração. Se houver suspeita de sangramento, por alterações clínicas ou laboratoriais, inicie prontamente o diagnóstico e o controle adequado.
8. **Ação rápida para interromper a perda de sangue e o manejo adequado de volume podem salvar vidas.** A urgência clínica de um persistente sangramento de baixo volume pode não ser reconhecida até que mecanismos compensatórios comecem a falhar e a pressão arterial caia. Frente a hemorragia grave, tomar rapidamente medidas eletivas para o controle do sangramento é fundamental. Em geral, deve-se evitar uma conduta de “esperar para ver” em pacientes com sangramento.
9. **Transfira** o paciente estabilizado, se necessário, para um centro de referência **antes de o quadro clínico do paciente se agravar.**

PRINCÍPIOS TERAPÊUTICOS GERAIS NA UTI

1. Previna e rapidamente pare qualquer sangramento com ações imediatas e eficazes (ex., cirurgia, fármacos hemostáticos). Evite atrasos.
2. Minimize a perda iatrogênica de sangue (ex., limite flebotomias para testes laboratoriais, criteriosa profilaxia tromboembólica).
3. Otimize o suporte cardíaco e respiratório o mais rápido possível (ex., suplemento precoce de oxigênio, administração individualizada de fluidos para uma adequada perfusão tecidual, drogas vasoativas).
4. Minimize o consumo de oxigênio (analgesia e sedação).
5. Tratamento agressivo precoce da anemia (ex., agentes estimulantes da eritropoese, ferro, nutrição).
6. Mantenha a normovolemia em pacientes anêmicos. Nos casos de hemorragias incontroláveis, considerar hipotensão moderada permitida e reposição controlada de fluidos até que o sangramento esteja completamente estancado.

SUMÁRIO

PÁGINA

1. PREVENÇÃO E CONTROLE DO SANGRAMENTO

- | | |
|--|---|
| A. Constante vigilância para perda sanguínea | 2 |
| B. Rápido diagnóstico e controle da hemorragia | 2 |
| C. Pronta embolização angiográfica | 3 |
| D. Permitir hipotensão moderada durante o sangramento | 3 |
| E. Manuseio da pressão arterial | 3 |
| F. Melhora farmacológica da hemostasia | 3 |
| G. Autotransfusão/recuperação intra-operatória de células | 4 |
| H. Rápido aquecimento/manutenção da normotermia | 4 |
| I. Manuseio da hemostasia e da anticoagulação | 4 |
| J. Profilaxia de hemorragia do trato gastrointestinal superior ... | 4 |
| K. Profilaxia e tratamento de infecção | 4 |
| L. Conservação de sangue em tratamento de queimaduras | 4 |

2. MINIMIZAÇÃO DA PERDA IATROGÊNICA DE SANGUE

- | | |
|---|---|
| A. Flebotomia diagnóstica restritiva | 4 |
| B. Reduzir a perda de sangue não-diagnóstica | 5 |
| C. Profilaxia tromboembólica cautelosa | 5 |
| D. Previsão dos efeitos colaterais dos medicamentos | 5 |

3. OTIMIZAÇÃO DA ENTREGA DE OXIGÊNIO

- | | |
|---|---|
| A. Avaliar perfusão e oxigenação tecidual | 5 |
| B. Aumentar o débito cardíaco | 5 |
| C. Oxigenoterapia precoce | 7 |

4. MINIMIZAÇÃO DO CONSUMO DE OXIGÊNIO

- | | |
|--|---|
| A. Analgesia apropriada | 7 |
| B. Sedação e relaxantes musculares | 7 |
| C. Ventilação mecânica | 7 |
| D. Controle da temperatura | 7 |

5. OTIMIZAÇÃO DA ERITROPOESE

- | | |
|--|---|
| A. Terapia precoce com estimulantes eritropoéticos | 7 |
| B. Reposição de ferro e administração de hematinicos | 8 |
| C. Nutrição | 8 |

6. TOLERÂNCIA À ANEMIA

- | | |
|--|---|
| A. Mecanismos compensatórios em anemia normovolêmica ... | 8 |
| B. Tolerância à anemia normovolêmica | 9 |
| C. Efeitos da estocagem em glóbulos vermelhos | 9 |

* Nota: Estas informações são direcionadas a intensivistas, anesthesiologistas, hematologistas e outros especialistas como um recurso de pesquisa e consulta conveniente. As opiniões contidas aqui não representam um curso exclusivo de tratamento. **Nem todas as estratégias listadas podem ser apropriadas ou aceitáveis para todos os pacientes.** Ao mesmo tempo que respeitam os desejos do paciente, os médicos devem usar de critérios clínicos coerentes, consultar-se com especialistas experientes e individualizar terapias para cada circunstância clínica específica. Como em qualquer outra situação clínica, monografias apropriadas deveriam ser consultadas para se determinar regimes de dosagem e efeitos adversos, especialmente no caso de drogas pouco conhecidas ou procedimentos utilizados raramente. Mesmo que as evidências para algumas terapias sejam limitadas, há sempre informações descrevendo seu uso, que podem ser consideradas quando forem tratados pacientes sem transfusão de sangue e outras medidas tomadas não foram bem-sucedidas. O uso de marcas (nomes conhecidos) neste documento serve somente com o propósito de informação e identificação e não como endosso. Embora as informações neste documento tenham sido cuidadosamente revisadas e reflitam o conhecimento clínico e científico atual, elas estão sujeitas a mudanças.

1. PREVENÇÃO E CONTROLE DO SANGRAMENTO

A. Constante vigilância para perda sanguínea^{1,2}

1. Diagnóstico clínico do sangramento

- Dor, inflamação da ferida ou rigidez no local da cirurgia (ex., hematoma)
- Curativos cirúrgicos encharcados; supuração; saída de líquido sanguinolento pelo dreno
- Hematêmese, aspirado nasogástrico sanguinolento, melena/hematoquesia
- Instabilidade hemodinâmica; queda espontânea da pressão arterial
- Exame clínico (ex., palidez, equimoses, dispnéia, taquicardia, taquipnéia, sudorese, diminuição do nível de consciência, oligúria)
- Marcadores de perfusão/variáveis metabólicas (Veja 3.A.)
- Declínio nos níveis de hemoglobina e plaquetas
- Estado dos fluidos/volume (deve-se suspeitar de sangramento contínuo quando o paciente apresenta hipovolemia, apesar de uma hidratação razoável)

Notas:

- Evite atrasos na identificação ou localização de sangramento mediante um constante monitoramento e frequentes exames clínicos em série feitos pelo mesmo examinador.³
- O protocolo de observação deve incluir monitoramento regular em série dos sinais vitais, débito urinário, hematócrito e gases do sangue.
- A urgência clínica de pequenas perdas sanguíneas persistentes (ex., sangramentos de pequenas veias ou capilares) principalmente de sítios múltiplos pode não ser reconhecida até que os mecanismos compensatórios falhem e a pressão arterial caia.

B. Rápido diagnóstico e controle da hemorragia⁴⁻⁷

1. Manter um alto nível de suspeita clínica

- Mantenha uma atenção clínica aguçada com relação a potenciais sangramentos
 - Qualquer queda nos níveis de hemoglobina/hematócrito ou plaquetas, exige esclarecimento urgente
- Adote um critério mais liberal/aberto no que diz respeito à intervenção (ex., considere uma exploração/reexploração cirúrgica diante de indicações menos óbvias)

2. Sistemática pesquisa/diagnóstico de sangramento

- Revise história clínica, incluindo histórico de drogas, e faça exame físico, bem como exames sistemáticos rápidos e efetivos de imagem e testes laboratoriais
- Usar métodos de investigação e diagnóstico apropriadamente selecionados, ex., ultra-sonografia (USG), lavagem peritoneal diagnóstica (LPD), tomografia computadorizada (TC), ou angiografia, que permitem resultados rápidos e facilitam uma intervenção oportuna^{8,9}
- Determinar se o sangramento é localizado ou devido a um defeito sistêmico de coagulação
 - As causas mais comuns de sangramento depois de uma cirurgia ou trauma são técnicas (ex., hemostasia cirúrgica incompleta devido a um vaso não ligado ou uma incontrolada/não reconhecida lesão arterial). Não admita precocemente que sangramento excessivo seja o resultado de uma coagulopatia
 - Defeitos sistêmicos de coagulação incluem trombocitopenia, plaquetopenia, fibrinólise excessiva, diluição de fatores da coagulação, anticoagulação excessiva, neutralização

inadequada da heparina, coagulação intra-vascular disseminada, deficiências congênitas (ex., proteína C, proteína S, fator V de Leiden)^{10,11}

3. Pronta intervenção para interromper o sangramento

- Controlar a perda sanguínea o mais rápido possível usando quaisquer meios necessários. Medidas paliativas não devem atrasar intervenções definitivas para se cessar o sangramento¹²
- Considere o uso de métodos ou procedimentos menos invasivos para controlar o sangramento^{13,14} (ex., angiográficos, farmacológicos, endoscópicos)
- Exploração cirúrgica precoce é impreterível, mesmo que o paciente esteja anêmico, se houver evidência de sangramento contínuo ou de sangramento em potencial que pode ser controlado por intervenção cirúrgica ou se os procedimentos de imagens não forem bem-sucedidos ou forem atrasar o diagnóstico definitivo e resultarem em perda de sangue prolongada¹⁵⁻¹⁹
- Empregue o uso de técnicas para controlar a hemorragia que podem ser rapidamente utilizadas.^{20,21} Use uma combinação de estratégias de controle de sangramento^{22,23} (ex., coxim pélvico, cirurgia para controle de danos, tamponamento, fixação externa, angiografia e embolização, tração esquelética)

4. Estratégia de “controle de danos” para grandes perdas sanguíneas²⁴

- Controle de danos como um procedimento terapêutico deve ser cogitado e implementado o mais cedo possível. Intervenção cirúrgica deve ser simples, rápida, e bem realizada.²⁵ Laparotomia para controle de danos inclui cirurgia limitada (ex., grampos, rápidas suturas) para controle da hemorragia e/ou contaminação, tamponamento, fechamento abdominal temporário, ressuscitação em UTI e posterior reoperação para uma solução definitiva²⁶⁻²⁸
- Considere embolização angiográfica como um meio acessório

5. Controle de outras causas de perda sanguínea

- Pesquisar concomitantes causas ocultas de perda sanguínea e lesões que podem aparecer mais tarde
- Considere o controle de pequenas perdas de sangue como hemorragias ginecológicas (ex., sangramento menstrual, menorragia), hemorróidas, lesões GI

6. Intervenção precoce na sépsis e choque séptico²⁹

- Criteriosa reposição de fluidos³⁰
- Iniciação rápida de terapia antimicrobiana apropriada³¹
- Controle adequado do sítio de origem³²
- Reposição de glicocorticoide em pacientes com insuficiência adrenal^{33,34}
- Terapia intensiva com insulina/controle glicêmico rígido^{35,36}

Notas:

- Transfusões de sangue não têm sido associadas à melhora no consumo de oxigênio em pacientes sépticos³⁷⁻⁴⁰
- Drotrecogina alfa (proteína C recombinante ativada) está associada a um risco significativo de sangramento

7. Intervenção imediata na coagulação intravascular disseminada (CID)

- Identificação rápida e reversão urgente da doença causadora ou do processo desencadeador da coagulopatia^{41,42} (ex., terapia com antibiótico, drenagem de abscessos em bacteremia)

- b. considere o uso de fator VIIa recombinante ativado (rFVIIa)⁴³⁻⁴⁶ ou crioprecipitado

C. Pronta embolização angiográfica⁴⁷⁻⁵⁰

1. Rápida parada do sangramento

- a. Se há suspeita de sangramento mas não se sabe ao certo qual a causa, empregue o uso precoce de angiografia e embolização^{51,52}

2. Terapia de embolização preventiva

- a. Considere avaliações radiográficas precoces e angioembolização profilática para as lesões que podem não estar sangrando no momento mas que têm potencial para deterioração ou hemorragia tardia^{53,54}

D. Permitir hipotensão moderada durante o sangramento^{55,56}

1. Em sangramentos não controlados, a normalização da pressão arterial pode ser prejudicial

- a. Há evidências que a elevação da pressão arterial aos níveis de antes da lesão (ex., por reposição de fluidos, medicamentos vasopressores) antes do controle definitivo do sangramento pode resultar em re-sangramentos progressivos e repetitivos^{57,58} de focos de hemorragia não controlada por inibir uma hemostasia espontânea ou desagregar um trombo fresco inicial de proteção^{59,60}
- b. Hipotensão permitida causando uma menor pressão de perfusão cerebral na ausência de lesão craniana não se tem mostrado prejudicial^{61,62}

2. Uso controlado/limitado de fluidos para ressuscitação

- a. Em pacientes com hemorragias agudas de risco, considere tolerar hipotensão de leve a moderada, isto é, pressão arterial no menor nível possível que mantenha a perfusão tecidual (ex., PAM de 50-70 mm Hg no paciente normotenso sem graves traumatismos cranioencefálicos)⁶³⁻⁶⁵

Notas:

1. PAM (pressão arterial média) reflete melhor a perfusão dos órgãos do que a pressão sistólica.
2. Pacientes com hipertensão crônica severa podem estar relativamente hipotensos mesmo quando a PAM exceder a 70 mm Hg.
3. Para minimizar o risco de provocar sangramento, a perfusão adequada dos órgãos vitais (cerebral, coronária e renal) pode ser mantida por curtos períodos com moderada sobreposição de fluidos.

E. Manuseio da pressão arterial

1. Lento e gradual retorno à pressão normal após o controle do sangramento

- a. Moderada hipotensão pós-operatória (pressão sanguínea sistólica de 80-90 mm Hg no paciente normotenso) é suficiente para manter a perfusão dos órgãos vitais e evitar picos pressóricos com risco de desencadear hemorragias posteriores⁶⁶

2. Evitar hipertensão

- a. Considere o controle farmacológico da pressão arterial para evitar hipertensão e um possível resangramento^{67,68}

3. Controle da hipotensão

- a. Para manter a pressão arterial em um paciente hemorrágico, pare o sangramento

F. Melhora farmacológica da hemostasia⁶⁹

1. Agentes sistêmicos para melhorar a hemostasia e a atividade dos fatores de coagulação

- a. Ácido tranexâmico⁷⁰⁻⁷² (ex., Transamin[®])
- b. Ácido epsilon-aminocapróico⁷³⁻⁷⁵ (ex., Ipsilon[®])

c. Aprotinina^{76,77} (ex., Trasylol[®])

Nota: Em pacientes cirúrgicos, aprotinina ou desmopressina podem reduzir o sangramento causado pela disfunção adquirida das plaquetas.^{78,79}

d. Desmopressina^{80,81} (ex., DDAVP[®])

Notas:

1. Desmopressina pode diminuir o sangramento em pacientes com as demais funções hemostáticas normais por aumentar a adesão plaquetária de forma dose-dependente nos locais de lesões vasculares^{82,83} e aumentando os níveis de fatores de coagulação VIII e vWF no plasma.⁸⁴
2. A infusão de desmopressina causa um aumento transitório e dose-dependente da atividade do ativador do plasminogênio. Considere o uso simultâneo de agente antifibrinolítico como o ácido tranexâmico para fibrinólise clinicamente significante.^{85,86}

e. Estrogênios conjugados⁸⁷⁻⁸⁹ (ex., Premarin[®])

f. Vitamina K^{90,91} (fitonadiona)

Notas:

1. Considere administração profilática de vitamina K.^{92,93}
2. Deficiência em vitamina K pode ocorrer devido à malabsorção, administração de antibióticos de amplo espectro de ação, anticoagulantes e outras drogas (ex., salicilatos, quinidina, quinina)

g. Fator VIIa recombinante ativado (rFVIIa)

(ex., NovoSeven[®], NiaStase[®])

- (1) Uso precoce do rFVIIa pode salvar a vida de pacientes sem uma coagulopatia pré-existente que estão sangrando em locais com possibilidades limitadas de uma hemostasia mecânica⁹⁴⁻⁹⁶
- (2) O fator VIIa recombinante ativado tem sido relacionado à redução de perda sanguínea em pacientes não-hemofílicos em várias situações clínicas incluindo trauma,⁹⁷⁻⁹⁹ sangramento pós-operatório,¹⁰⁰⁻¹⁰² hemorragia obstétrica,¹⁰³ doenças do fígado,^{104,105} problemas renais,^{106,107} trombocitopenia,¹⁰⁸⁻¹¹⁰ desordens congênitas ou adquiridas da função plaquetária¹¹¹⁻¹¹³ e tendências adquiridas de sangramento.¹¹⁴ (Veja 1.1.2 para rFVIIa e coagulopatias induzidas por drogas.)
- (3) Dosagens variando entre 60 µg/kg a 212 µg/kg têm sido usadas com sucesso em pacientes não-hemofílicos em relatos de casos publicados. Dosagens mais altas têm sido usadas com segurança em pacientes hemofílicos.¹¹⁵ Tanto a dosagem quanto o intervalo na administração do medicamento podem requerer ajustes^{116,117}
- (4) Embora algumas características do rFVIIa pareçam propensas a aumentar o risco de uma trombose, a análise de dados clínicos existentes sugere um perfil altamente favorável de segurança e eficácia¹¹⁸

h. Terapia de reposição de fator de coagulação (concentrado)¹¹⁹ (Os fatores VIIa, VIII, IX estão disponíveis como produtos recombinantes¹²⁰)

i. Concentrado de complexo protrombínico (CCP)¹²¹

(ex., Prothomplex[®])

j. Crioprecipitado¹²²

2. Agentes hemostáticos tópicos

- a. Adesivos para tecidos/cola de fibrina/selantes¹²³⁻¹²⁵ (ex., Beriplast[®], Hemaseel[®], Tissel[®])
- b. Colágeno^{126,127} (ex., Avitene[®], CoStasis[®], Instat[®])
- c. Hemostáticos com base gelatinosa, matriz trombina-gelatinosa¹²⁸⁻¹³⁰ (ex., FloSeal[®], Gelfoam[®], Surgifoam[®])
- d. Celulose oxidada¹³¹ (ex., Oxycel[®], Surgicel[®])
- e. Trombina, tamponamento embebido em trombina¹³² (ex., Thrombogen[®], Thrombostat[®])

Nota: Agentes hemostáticos farmacológicos devem ser considerados quando há um sangramento generalizado ou quando o local do sangramento não é acessível.

G. Autotransfusão/recuperação intra-operatória de células

1. Intra-operatória¹³³⁻¹³⁵
2. Pós-operatória¹³⁶⁻¹³⁸

H. Rápido aquecimento/manutenção da normotermia

1. Usar estratégias ativas e passivas de aquecimento^{139,140}
 - a. A perda de temperatura nos pacientes ocorre por várias vias (convecção, irradiação e evaporação). Esforce-se para controlar/minimizar os mecanismos potenciais de perda de temperatura. Considere também a elevação da temperatura ambiente.
2. Fluidos intravenosos aquecidos¹⁴¹

Notas:

1. A hipotermia pode aumentar a perda sanguínea porque afeta a função das plaquetas e das proteínas de coagulação.^{142,143}
2. Restaurar a normotermia pode também reduzir riscos de infecção.¹⁴⁴

I. Manuseio da hemostasia e da anticoagulação

1. Administração individualizada de protamina/heparina depois de revascularização cirúrgica do miocárdio com CEC
2. Controle dos distúrbios da coagulação
 - a. Quando não reconhecidos ou não tratados numa fase inicial, os distúrbios de coagulação ou da eritropoese podem conduzir a situações irreversíveis
 - b. Considere fazer monitoramento de coagulação em *Point-of-Care*¹⁴⁵
 - c. Para uma reversão urgente da anticoagulação
 - (1) Vitamina K (fitonadiona)^{146,147}
 - (2) Concentrado de complexo protrombínico¹⁴⁸⁻¹⁵⁰
 - (3) Fator VIIa recombinante ativado ou Fator IX¹⁵¹⁻¹⁵⁴
 - (4) Considere desmopressina (Veja 1.F.1.d.)

J. Profilaxia de hemorragia do trato gastrointestinal superior^{157,158}

1. Agentes farmacológicos
 - a. Antagonistas dos receptores H₂ da histamina¹⁵⁹⁻¹⁶¹ (ex., ranitidina)
Nota: Bloqueadores-H₂ têm sido associados com trombocitopenia em alguns pacientes.
 - b. Agentes citoprotetores¹⁶² (ex., sucralfato)
Nota: Sucralfato parece ser menos eficaz que bloqueadores-H₂ mas está associado com menos efeitos colaterais, como pneumonia nosocomial. Sucralfato pode reduzir a biodisponibilidade de outras drogas se administradas simultaneamente.

- c. Inibidores da bomba de próton^{163,164} (ex., omeprazol, lansoprazol, pantoprazol)

Nota: Estudos preliminares mostram que inibidores da bomba de próton são mais eficazes e têm poucos efeitos colaterais.

2. Nutrição enteral^{165,166}

K. Profilaxia e tratamento de infecção

1. Criteriosa antibióticoprofilaxia^{167,168}
 - a. Diagnóstico preciso e terapia otimizada com antibióticos
(1) Regime apropriado com antibióticos únicos ou combinados^{169,170}
2. Prevenção e tratamento precoce de infecção
 - a. Infecções do sistema circulatório relacionadas a cateter^{171,172}
(1) Técnicas de assepsia, descontinuação no devido tempo¹⁷³
(2) Cateteres impregnados com antibióticos^{174,175}
 - b. Infecções no local da cirurgia ou em feridas^{176,177}
(1) Evitar contaminação secundária (ex., cólon, reto)
3. Higiene das mãos^{178,179}

L. Conservação de sangue em tratamento de queimaduras

1. Hemostasia rigorosa e técnicas cirúrgicas^{180,181}
2. Criterioso manuseio de lesões
 - a. Excisão precoce da lesão¹⁸²⁻¹⁸⁴
 - b. Desbridamento por etapas/limitado¹⁸⁵
 - c. Considere alternativas para auto-enxerto^{186,187}
3. Torniquetes arteriais durante desbridamento de extremidades^{188,189}
4. Agentes farmacológicos hemostáticos (Veja 1.F.)
 - a. Vasoconstritores tópicos¹⁹⁰⁻¹⁹³ (ex., epinefrina)
 - b. Vasopressina/terlipressina (IV)¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ (ex., Pitressin®)
 - c. Fator VIIa recombinante ativado (rFVIIa)¹⁹⁷
 - d. Agentes tópicos hemostáticos¹⁹⁸⁻²⁰¹ (ex., selante de fibrina, trombina)
 - e. Alginato de cálcio²⁰²
5. Hemodiluição normovolêmica aguda²⁰³
6. Recuperação intra-operatória de células^{204,205}
7. Hipotensão intra-operatória controlada²⁰⁶
8. Controle estrito de hipertensão no período pós-operatório imediato
 - a. Criteriosa reposição de fluidos²⁰⁷
9. Prevenção contra hipotermia (Veja 1.H.)
10. Terapia precoce com estimulantes eritropoéticos (Veja 5.A.)²⁰⁸⁻²¹¹
 - a. Nutrição suplementar para apoiar a eritropoese²¹²⁻²¹⁴

Nota: Empregue várias modalidades de estratégias de conservação de sangue para o controle de lesões por queimaduras.²¹⁵⁻²¹⁸

2. MINIMIZAÇÃO DA PERDA IATROGÊNICA DE SANGUE

A. Flebotomia diagnóstica restritiva^{219,220}

1. Realizar somente os testes essenciais²²¹
 - a. Elimine múltiplas flebotomias rotineiras diárias. Solicite somente testes ou procedimentos com probabilidade de alterar o tratamento²²²
2. Coordenar e consolidar testes sanguíneos^{223,224}
 - a. Minimize a frequência de amostras para diagnóstico²²⁵
 - b. Realize testes múltiplos com cada amostra²²⁶
 - (1) Considere o uso de amostras de sangue estocado para a realização de testes

3. Minimizar o volume de sangue retirado para diagnóstico

- a. Tubos pediátricos (de volume pequeno) para retiradas de sangue em adultos^{227,228}
- b. Microcoletas de sangue/técnicas microquímicas²²⁹⁻²³²
- c. Monitoramento minimamente invasivo (ex., oximetria de pulso, oximetria transcutânea, capnometria sublingual, monitoramento end-tidal CO₂)^{233,234}
- d. Uso restritivo de sondas de demora; remover o mais rápido possível^{235,236}
- e. Reservatórios (recipientes) de sangue em linha; eliminar descarte de volume expurgado^{237,238}

B. Reduzir a perda de sangue não-diagnóstica

1. Procedimentos médicos invasivos

- Minimizar procedimentos associados a sangramento durante a inserção de cateteres arteriais ou venosos centrais, hemofiltragem, diálise, cateterização cardíaca^{239,240}
- Aplicação criteriosa de procedimentos invasivos em pacientes recebendo anticoagulantes ou inibidores da agregação plaquetária

C. Profilaxia tromboembólica cautelosa

1. Considerar o uso de alternativas a anticoagulantes/agentes antiplaquetários

- Uma vez que o sangramento tem implicações mais graves do que a morbidade associada a complicações trombóticas, os anticoagulantes devem ser usados com extrema cautela, especialmente em situações com alto risco de hemorragia.²⁴¹⁻²⁴³ Pacientes com trauma ou cirurgia recentes devem primeiro obter a hemostasia (ex., depois de 36-72 horas)
- O risco de sangramento está intimamente relacionado à intensidade da terapia com anticoagulantes, adequação do monitoramento clínico da dosagem, via de administração, tratamento farmacológico simultâneo, idade do paciente e o estado clínico latente
- Para pacientes com alto risco de tromboembolismo venoso e sangramento, considere uma profilaxia mecânica (ex., dispositivos de compressão pneumática intermitente, meias de compressão graduada, filtros da veia cava inferior [VCI]) isolados ou em combinação com doses baixas de fármacos anticoagulantes²⁴⁴⁻²⁴⁸
- Para pacientes com risco baixo ou moderado de sangramentos ou tromboembolismo, considere somente o uso de profilaxia mecânica isolada ou em combinação com terapia anticoagulante de intensidade reduzida (ex., pequenas doses de heparina não fracionada, heparina de peso molecular baixo, ou alternativas com meia-vida curta). Mantenha um monitoramento clínico rigoroso da dosagem para manter o INR no limite mais baixo da gama terapêutica²⁴⁹
- Considere fragmentação mecânica para o controle de grandes embolias pulmonares²⁵⁰

Nota: Depois de suspender anticoagulantes, evite fazer cirurgia logo após o INR ou PTT normalizarem, uma vez que estes testes podem se normalizar quando os fatores de coagulação atingirem de 30% a 40% da concentração normal.²⁵¹

D. Previsão dos efeitos colaterais dos medicamentos

1. Anemia, trombocitopenia, coagulopatia²⁵²

- Considere o quadro clínico (histórico de medicamentos, distúrbios latentes, duração de internação na UTI e o tempo de evolução)²⁵³⁻²⁵⁵
- AINEs (ex., cetoarolaco), inibidores de agregação plaquetária, anticoagulantes, antibióticos, betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e furosemida podem estar associados com trombocitopenia, disfunção plaquetária ou hipoprotrombinemia.
- Antibióticos (ex., beta-lactâmicos, rifampina), sulfonamidas, agentes antineoplásicos e quinidina podem estar associados com anemia iatrogênica e trombocitopenia²⁵⁶

2. Administração de medicamentos múltiplos/interação de drogas

- Algumas drogas (ex., AINEs, salicilatos, antibióticos à base de cefalosporina/penicilina, medicamentos para reduzir lipídios, corticosteróides, preparados à base de ervas) podem potencializar os efeitos dos medicamentos anticoagulantes²⁵⁷⁻²⁵⁹
- AINEs e outros medicamentos podem afetar a função plaquetária, renal ou da medula óssea ou mascarar a resposta eritropoiética.
- Considere redução de doses, descontinuação de drogas ou substituição de drogas (ex., substituição de bloqueadores-H₂ por sucralfato ou inibidor da bomba de próton). Em polifarmácia, considere o uso de medicamentos com menor potencial de interação farmacológica.

3. Minimizar erros na administração de medicamentos^{260,261}

- Consideração cuidadosa da dosagem e do esquema de administração de medicamentos novos ou pouco conhecidos

3. OTIMIZAÇÃO DA ENTREGA DE OXIGÊNIO

A. Avaliar perfusão e oxigenação tecidual

1. Avaliar os índices de perfusão global

- Marcadores de hipoperfusão incluem oligúria, diminuição do sensorio, acidose láctica, déficit ou excesso de bases e taquicardia. Avalie também parâmetros do transporte de oxigênio: liberação de oxigênio (DO₂), consumo de oxigênio (VO₂), saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂), tensão tecidual de CO₂ (PCO₂)

2. Avaliar os índices de perfusão regional

- A adequação da perfusão regional pode ser determinada pela avaliação dos marcadores de funções orgânicas. Isto inclui evidência de isquemia miocárdica (anormalidades do segmento ST), disfunção renal (decréscimo no débito urinário e aumento de nitrogênio uréico sanguíneo em relação aos níveis de creatinina), hipoxia da mucosa gástrica e disfunção do sistema nervoso central (estado mental alterado)

Notas:

- Observe as evidências em combinação com os níveis de perfusão tecidual/hipoxia²⁶², particularmente em resposta a intervenções.
- Marcadores de perfusão como SvO₂, lactato sanguíneo, déficit ou excesso de bases, e/ou PCO₂ (ex., tonometria sublingual ou gástrica) podem identificar pacientes que estão em choque compensado, i.e., sem perfusão tecidual adequada mas ainda com sinais vitais relativamente normais.

B. Aumentar o débito cardíaco

1. Otimizar o volume circulante²⁶³⁻²⁶⁵

- A otimização do débito cardíaco e do estado volêmico requer entendimento dos processos fisiopatológicos ativos e conhecimento da capacidade cardíaca do paciente. A PAM, ritmo cardíaco, padrão respiratório, débito urinário e balanço hídrico devem ser avaliados
- A reposição de fluidos deve ser individualizada com base em parâmetros fisiológicos que incluem uma contínua reavaliação da perfusão tecidual e da oxigenação, bem como da função hemodinâmica,

usando uma combinação de índices em vez de endpoints predeterminados como pressão arterial ou frequência cardíaca

- c. Se a ressuscitação volêmica for bem executada, o paciente anêmico terá um aumentado débito cardíaco em resposta aos fluidos.²⁶⁶ A ausência deste tipo de aumento pode ser sinal de expansão inadequada do volume intravascular.
- d. Se estiver em dúvida sobre o estado volêmico ou o débito cardíaco do paciente anêmico, faça uma avaliação apropriada do quadro clínico, ex., judiciosa prova de volume, técnica de diluição de lítio (ex., LiDCOTM),²⁶⁷ ecocardiografia esofágica com Doppler,²⁶⁸ técnica de termodiluição transpulmonar (ex., PiCCOTM),²⁶⁹ ou cateter arterial pulmonar para otimizar a administração de fluidos.²⁷⁰⁻²⁷²

(1) Variações tanto na pressão arterial sistólica como na pressão de pulso com o ciclo ventilatório podem indicar depleção de volume no paciente em ventilação mecânica.^{273,274}

(2) Se a resposta à intervenção, conforme indicado por métodos de monitoramento não-invasivos é apropriada, então pode se continuar usando o monitoramento menos invasivo. Se a resposta não for apropriada, então monitoramento invasivo é justificado

- e. Evite sobrecarga circulatória, especialmente em pacientes profundamente anêmicos.²⁷⁵⁻²⁷⁷ Administração de fluidos aderindo rigidamente a um protocolo sem uma avaliação clínica constante deve ser evitada
- f. Mesmo durante hipotensão relativa, o fluxo e a oxigenação do sangue microcirculatório nem sempre dependem da pressão arterial.²⁷⁸⁻²⁸⁰ Drogas vasoativas devem ser usadas para melhorar a hipoperfusão. O aumento da pressão arterial de forma arbitrária através de drogas vasoativas pode promover o fechamento de leitos microcirculatórios em vez de melhorar a perfusão
- g. Em pacientes sépticos com uma baixa resistência vascular sistêmica (RVS) considere o uso de um agente vasopressor para melhorar o tônus vascular e a liberação de oxigênio aos tecidos.²⁸¹

2. Expansores de volume sem sangue²⁸²

a. Cristalóides

- (1) Solução salina normal
- (2) Soluções eletrolíticas balanceadas (lactato de Ringer/de Hartmann)²⁸²⁻²⁸⁴
- (3) Solução salina hipertônica²⁸⁵⁻²⁸⁷

b. Colóides

- (1) Soluções de amido²⁸⁹ (em soluções salinas ou eletrolíticas balanceadas)
 - i. Amidos de alto peso molecular^{290,291} (amido hidroxietílico, ex., Hespan[®], Hextend[®])
 - ii. Amidos de médio peso molecular^{292,293} (pentamido, ex., Pentaspan[®], HAES-Sterile[®])
 - iii. Amidos de baixo peso molecular^{294,295} (tetramido, ex., Voluven[®])
- (2) Gelatinas²⁹⁶⁻²⁹⁸ (ex., Haemaccel[®], Gelofusine[®])
- (3) Dextran²⁹⁹
- c. Oxigenoterapia³⁰⁰⁻³⁰² (quando disponível para uso clínico)

3. Criteriosa reposição de fluidos

a. Estratégias de administração de volume³⁰³⁻³⁰⁵

- (1) No paciente hipovolêmico, a estratégia de reposição de volume (tempo, ritmo de administração e a quantidade) pode ser mais importante do que a escolha do fluido.³⁰⁶ O risco de hipovolemia baixa a moderada deve ser conciliada com o risco de se

provocar mais sangramento por elevação excessiva da pressão arterial e hemodiluição em excesso

- (2) Administração criteriosa do volume com níveis baixos de hemoglobina pode otimizar o fluxo e a oxigenação microvascular, bem como aumentar a tolerância à anemia^{307,308}

b. Questões de coagulação

- (1) Em quantidades moderadas, cristalóides não estão associados com efeitos colaterais significativos, particularmente em hemostasia. Há evidência laboratorial que a infusão de cristalóides pode provocar um estado de hipercoagulabilidade.³⁰⁹⁻³¹¹ Grandes volumes de cristalóides têm mais probabilidade de causar a formação de edemas, prejudicar funções pulmonares e levar a uma coagulopatia dilucional
- (2) Amidos hidroetílicos de alto peso molecular (HES) (ex., 450 kDa) com alto grau de substituição (DS: 0,7), outros preparados HES de alto grau de substituição e dextranas podem, de forma dose-dependente, aumentar o risco de sangramento em pacientes que têm anormalidades de coagulação congênicas ou adquiridas.³¹²⁻³¹⁵
- (3) Pentastarch e amidos de baixo peso molecular com baixos índices de substituição estão associados com menos efeitos na coagulação do que os HES de primeira geração.³¹⁶⁻³¹⁹
- (4) Embora todos os colóides e cristalóides diluam as plaquetas e os fatores de coagulação, as dextranas estão associadas com um aumento na tendência de sangramento porque inibem a agregação plaquetária, reduzindo a ativação do fator VIII e promovendo fibrinólise.³²⁰
- (5) Desmopressina pode até certo ponto compensar o efeito antitrombótico e o aumento de riscos de sangramento associados com amidos hidroetílicos e dextranas.^{321,322}

c. Questões de microcirculação

- (1) Amidos de baixo e médio peso molecular podem ser mais eficazes em otimizar macro e microcirculação do que cristalóides ou outros colóides.³²³⁻³²⁶ Em pacientes criticamente enfermos com risco da síndrome de vazamento capilar sistêmico, amidos de médio peso molecular podem se mostrar mais eficazes do que outros colóides para evitar uma sobrecarga nos fluidos do corpo e edemas.^{327,328}

d. Outras questões

- (1) A administração de grandes quantidades de fluidos salinos tem sido associada com anormalidades de coagulação/sangramento, decréscimo no débito urinário e acidose metabólica hiperclorêmica, que pode ser clinicamente relevante em alguns pacientes.^{329,330}
- (2) Infusão de grandes quantidades de lactato de Ringer tem sido associada com hiponatremia e alcalose metabólica.³³¹
- (3) Dextranas e soluções gelatinosas têm sido associadas com reações de hipersensibilidade com risco de morte
- (4) Dextranas³³² e amidos hidroxietílicos³³³ de alto peso molecular podem ser associados com efeitos adversos nas funções renais em pacientes com doenças renais.³³⁴
- (5) Fluidos de albumina para ressuscitação ou suplementação de albumina em pacientes hipalbuminêmicos criticamente enfermos não se têm mostrado benéficos.³³⁵⁻³³⁷

C. Oxigenoterapia precoce^{338,339}

1. Oxigênio suplementar (aumentar FiO₂)³⁴⁰⁻³⁴⁴

2. Otimização precoce do débito cardíaco³⁴⁵

- Otimize a pré-carga, pós-carga e contratilidade cardíacas (otimização de fluidos, terapia inotrópica, agentes vasodilatadores ou vasopressores)
 - O efeito das drogas vasoativas varia entre os pacientes. Monitore a resposta e titule a terapia
- Nos pacientes com anemia grave, quando o transporte de oxigênio não pode ser melhorado suficientemente pelo posicionamento do paciente, oxigenoterapia e aumento do débito cardíaco, aumento nas doses de sedativos, analgésicos ou outras medidas como resfriamento terapêutico podem ser necessários para diminuir a demanda de oxigênio

Notas:

- Quanto mais rápido for detectada e corrigida a deficiência de oxigênio nos tecidos, tanto maiores serão as probabilidades de melhores resultados³⁴⁶
- No paciente com anemia grave, a quantidade de oxigênio dissolvido no plasma, normalmente uma pequena fração do oxigênio transportado, pode contribuir substancialmente para o teor de oxigênio e portanto sustentar a vida temporariamente. Uma vez que a hipoxemia apresenta riscos imediatos maiores do que a toxicidade do oxigênio ou a hipercapnia, para esse paciente pode valer a pena correr os riscos envolvidos em frações supranormais de oxigênio inspirado.^{347,348}
- Uso de ventilação mecânica ou terapia com oxigênio hiperbárico para alcançar uma alta tensão arterial (PaO₂) têm o potencial de salvar a vida do paciente com anemia grave.
- Certifique-se da umidificação e aquecimento apropriados das vias aéreas.

3. Ventilação mecânica

- Para pacientes com resposta insuficiente a outras medidas para a melhoria da oxigenação (ex., correção do volume em circulação, agentes vasoativos, inotrópicos), empregue sedação e suporte ventilatório (ex., pressão positiva contínua nas vias aéreas [CPAP],

pressão positiva intermitente [IPPV], pressão expiratória final positiva [PEEP])

- Considere o uso de uma combinação de técnicas suplementares/adjuntas para melhorar a oxigenação em pacientes gravemente doentes (ex., posicionamento inclinado ou de bruços/rotação,^{349,350} inalação de óxido nítrico/prostaciclina,^{351,352} hipercapnia permissiva,³⁵³ reposição de surfactante,³⁵⁴ ventilação oscilatória de alta frequência^{355,356})
 - Óxido nítrico³⁵⁷ pode causar uma inibição transitória da adesão de plaquetas. Monitore a hemostasia bem de perto, especialmente em pacientes com riscos de hemorragia
 - Hipercapnia pode induzir hiperventilação, vasoconstrição e sangramento
- Considere o decúbito elevado do paciente para reduzir os riscos de pneumonia associada à ventilação (PAV)

4. Terapia com oxigênio hiperbárico (HBO)³⁵⁸⁻³⁶²

- Indicações para terapia com oxigênio hiperbárico em anemias graves:
 - Oxigenação adequada não é obtida pelo uso simultâneo de múltiplas técnicas, i.e., oxigênio 100%, aumento do débito cardíaco, ajuste das estratégias de ventilação mecânica e redução do consumo de oxigênio (sedação profunda ou paralisia)
 - Determinação de hipoxia tissular pela análise das tendências nos marcadores de perfusão (veja 3.A.) bem como avaliações clínicas
- Empregue intervalos intermitentes conforme requerido pelo protocolo da terapia com oxigênio hiperbárico³⁶³⁻³⁶⁵
- Considere o uso de terapia antioxidante adjunta^{366,367} (ex., tocoferol)
 - Monitore constantemente para determinar a dosagem apropriada de terapia com oxigênio hiperbárico e o início de quaisquer efeitos adversos (ex., função pulmonar ou sistema nervoso central)

4. MINIMIZAÇÃO DO CONSUMO DE OXIGÊNIO

A. Analgesia apropriada³⁶⁸⁻³⁷⁰

B. Sedação e relaxantes musculares³⁷¹⁻³⁷⁵

1. Administrar a menor dose efetiva para a menor duração de analgesia e sedação

- Monitoramento e titulação dos medicamentos
- Se uma sedação profunda é viável, assegure-se de que haja entrega adequada de oxigênio para evitar hipoxia tecidual³⁷⁶
- Faça uso criterioso de agentes associados com depressão respiratória

2. Considerar bloqueio neuromuscular³⁷⁷⁻³⁷⁹

- Diminua o consumo de oxigênio mediante a redução da taxa metabólica e prevenção de calafrios, agitação e ansiedade^{380,381}

C. Ventilação mecânica

D. Controle da temperatura

1. Aquecer ativamente pacientes hipotérmicos. Resfriar pacientes febris³⁸²

- Considere testes com AINEs quando não forem contraindicados.

2. Considerar hipotermia terapêutica (32 °C-33 °C)

- O uso de resfriamento terapêutico tem sido relatado referente a pacientes na UTI com anemia grave^{343,379,383} (para reduzir a necessidade de oxigenação dos tecidos e diminuir a taxa metabólica) e para proteção cerebral em subgrupos de pacientes.³⁸⁴⁻³⁸⁶ O médico deve usar critério clínico, levando em consideração os riscos de sangramento

5. OTIMIZAÇÃO DA ERITROPOESE

A. Terapia precoce com estimulantes eritropoéticos³⁸⁷⁻³⁹⁰

1. Dosagem

- Excetuando-se insuficiência renal crônica, relatou-se dosagens de eritropoetina recombinante (rHuEPO) variando de 150 a mais de 1000 U/kg/sem, com vários esquemas de intervalos entre doses, para acelerar a recuperação de anemia aguda^{391,392}

- Estudo randomizado e controlado, envolvendo 160 pacientes clínicos e cirúrgicos de UTI demonstrou que rHuEPO a uma dosagem diária de 300 U/kg durante 5 dias e então em dias alternados por pelo menos duas semanas reduziu significativamente a taxa de transfusões de sangue³⁹³
- Alguns pacientes requerem dosagens maiores de rHuEPO para alcançar uma resposta adequada. No caso de pacientes criticamente enfermos, há evidências

sugerindo que dosagens de rHuEPO em intervalos de 24-72 horas (ex., 150-300 U/kg) podem ser mais eficazes do que doses únicas semanais (ex., 600 U/kg). Se a causa da ineficácia ao tratamento com rHuEPO não pode ser identificada ou corrigida, considere o uso de dosagens mais altas³⁹⁴⁻³⁹⁹

- d. Em anemia grave, o uso concomitante de ferro intravenoso pode potencializar a resposta aos agentes eritropoéticos.⁴⁰⁰⁻⁴⁰² A terapia agressiva para anemia não deve ser retardada até o nível de hemoglobina cair a níveis críticos⁴⁰³
- e. Eritropoetina tem sido usada em crianças sem reações adversas significativas.^{404,405} rHuEPO de mais de 2 mil U/kg/dia em doses divididas tem se mostrado segura e bem tolerada em crianças⁴⁰⁶
- f. A taxa de resposta à aplicação de múltiplas doses de agentes eritropoéticos é dose-dependente e varia de um indivíduo para outro
- g. Concomitante terapia androgênica anabólica pode potencializar a resposta a agentes eritropoéticos por aumentar a sensibilidade das células eritróides progenitoras⁴⁰⁷⁻⁴¹⁰

2. Via de administração

- a. Para grave anemia aguda, considere administração intravenosa inicial de eritropoetina seguida de doses subcutâneas. A via intravenosa atinge concentrações mais altas de eritropoetina no plasma, ao passo que a via subcutânea redonda em níveis mais prolongados⁴¹¹⁻⁴¹⁵
- b. Em doenças críticas, deficiente absorção subcutânea (ex., devido a edema ou alterações no fluxo sanguíneo) pode prejudicar a resposta à terapia eritropoética.^{416,417} Considere administração intravenosa de doses fracionadas de eritropoetina a cada 12 horas⁴¹⁸

3. Anemia de doenças críticas

- a. Doenças críticas estão associadas com deficiência na produção de eritropoetina e pobre resposta à eritropoetina endógena⁴¹⁹⁻⁴²²
- b. Independentemente do nível de eritropoetina sérica endógena, o sistema eritropoético em pacientes criticamente enfermos se mantém responsivo à terapia estimulante da eritropoese em alta dose^{423,424}

4. Outras considerações

- a. Iniciação precoce de terapia estimulante da eritropoese diminuirá o intervalo para a resposta adequada pela medula óssea
- b. Eritropoetina pode produzir um aumento na concentração de 2,3-DPG dos glóbulos vermelhos que aumenta a liberação de oxigênio⁴²⁵
- c. Eritropoetina recombinante pode produzir um moderado e passageiro aumento dose-dependente na reatividade e na contagem das plaquetas, dentro dos padrões normais, durante o tratamento. Este efeito regride com a continuidade da terapia⁴²⁶⁻⁴²⁸
- d. Além da deficiência de ferro, fatores relacionados a uma pobre resposta à terapia estimulante da eritropoese incluem infecção, processos inflamatórios ou malignos, perda oculta de sangue e doenças hematológicas^{429,430}

- e. Em pacientes com doença renal crônica ou hipertensão, agentes eritropoéticos têm sido associados com aumento dos níveis de hipertensão. Monitore a hipertensão e considere iniciar ou aumentar terapia anti-hipertensiva
- f. Surgem dados no sentido de que administração sistêmica de eritropoetina recombinante pode ter um efeito neuroprotetor em traumas de crânio e em pacientes com acidente vascular encefálico,⁴³¹ bem como efeitos cardio e nefroprotetores,^{432,433} independentemente dos níveis de hemoglobina
- g. Aplasia pura de glóbulos vermelhos é uma complicação rara restrita principalmente a pacientes com insuficiência renal crônica recebendo tratamento com eritropoetina subcutânea há longo prazo (ex., pacientes em diálise renal)⁴³⁴

B. Reposição de ferro e administração de hematínicos

1. Reposição de ferro

- a. Deficiência funcional ou absoluta de ferro é uma causa comum de resposta limitada a eritropoetina.
- b. Praticamente todos os pacientes necessitarão de terapia suplementar de ferro para maximizar a resposta às múltiplas doses de estimulante eritropoético.^{435,436} Ferro aplicado de maneira intravenosa deve ser considerado se a resposta ao tratamento oral falhar em apoio a eritropoese⁴³⁷⁻⁴⁴⁰

Notas:

1. Há evidências que sugerem que o ferro pode ser administrado com segurança em pacientes criticamente enfermos recebendo agentes eritropoéticos em apoio à eritropoese.⁴⁴¹⁻⁴⁴³ Pacientes com alto risco de infecção bacteriana já devem estar recebendo agentes antimicrobianos adequados e apropriados.
2. Em doenças críticas, o metabolismo do ferro fica anormal (ex., baixos níveis de ferro, níveis de ferritina sérica normais ou elevados); monitoramento do estado dos reticulócitos pode fornecer uma melhor indicação de deficiência em ferro ou estimulação eritropoética.
3. Considere sacarose/sacarato férrico, sorbitol férrico ou complexo de gliconato (ou outros produtos férricos/ferrosos intravenosos) em vez de dextrana férrica para reduzir o risco de reação anafilática.^{444,445} Considere o uso de uma estratégia de pré-medicação se for usar dextrana férrica.⁴⁴⁶
4. Inflamação sistêmica (ex., pós-operatória) prejudica a absorção de ferro via oral e a liberação das reservas de ferro.⁴⁴⁷ Contudo, ferro intravenoso pode ser utilizado rapidamente.⁴⁴⁸
5. Se utilizar ferro dextran, faça uma dose teste. Se o paciente estiver recebendo um suporte vasoativo simultâneo (epinefrina), o resultado do teste pode ser inválido ou enganoso.
6. Após dose teste, administre o ferro dextran por diluí-lo em solução salina normal (ex., 500 ml) e infusão intravenosa lenta (ex., mais de 1-8 horas) para reduzir os riscos de reações adversas.⁴⁴⁹⁻⁴⁵¹

2. Considere o uso de ácido fólico e vitamina B₁₂^{452,453}

C. Nutrição

1. Alimentação enteral precoce, conforme tolerada^{454,455}

- a. Considere uma elevação da cabeceira da cama, se for possível até 45°, para reduzir o risco de regurgitação gastroesofágica e aspiração pulmonar⁴⁵⁶

2. Nutrição parenteral intravenosa em pacientes que não podem ser alimentados através do aparelho digestivo⁴⁵⁷

3. Suplementação protéica para apoiar a eritropoese⁴⁵⁸

6. TOLERÂNCIA À ANEMIA

A. Mecanismos compensatórios em anemia normovolêmica⁴⁵⁹

1. Aumento no débito cardíaco (volume de ejeção e frequência cardíaca)

2. Redistribuição do fluxo sanguíneo

- a. Alterações na distribuição do fluxo sanguíneo para aumentar a perfusão coronária e cerebral (órgãos vitais)

3. Aumento da extração de oxigênio pelos tecidos

4. Diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio

- A liberação de oxigênio para os tecidos é aumentada devido a um desvio para a direita na curva de dissociação oxigênio-hemoglobina como resultado do aumento nos níveis de 2,3-DPG. É necessário tempo para esta adaptação

B. Tolerância à anemia normovolêmica

1. Anemia normovolêmica moderada é bem tolerada

- Em pacientes criticamente enfermos hemodinamicamente estabilizados, com doenças coexistentes, anemia normovolêmica moderada é bem tolerada⁴⁶⁰⁻⁴⁶³

(1) Hemodiluição pode produzir efeitos benéficos, como por exemplo menos insuficiências de órgãos em resultado do aumento da liberação de oxigênio ao nível microcirculatório e menos complicações trombóticas como consequência de menor agregação plaquetária

Notas:

- Um estudo randomizado e controlado envolvendo 838 pacientes normovolêmicos criticamente enfermos demonstrou que uma estratégia restritiva de transfusão de glóbulos vermelhos (nível de hemoglobina entre 7 e 9 g/dL) estava associada com níveis significativamente menores de mortalidade e era pelo menos tão segura e provavelmente superior a uma estratégia de transfusão liberal (nível de hemoglobina entre 10 e 12 g/dL) em pacientes criticamente enfermos, incluindo a maioria dos pacientes com doenças cardiovasculares.⁴⁶⁴
- Em um estudo piloto randomizado, prospectivo e duplo-cego analisando os efeitos de transfusões de glóbulos vermelhos "frescos" e "estocados" em pacientes normovolêmicos ventilados criticamente enfermos (concentração de hemoglobina = 9 g/dL) com anemia, 5 horas depois das transfusões não houve melhoria na liberação de oxigênio nos tecidos em nenhum dos dois grupos estudados.⁴⁶⁵

2. Aumento do débito cardíaco/redução na viscosidade do sangue⁴⁶⁶

- Sob condições de anemia normovolêmica, a diminuição da viscosidade do sangue resulta em diminuição da resistência vascular sistêmica e aumento no retorno venoso e débito cardíaco. Diminuição da viscosidade do sangue pode também diminuir o risco de trombose⁴⁶⁷
- Transfusão de glóbulos vermelhos estocados pode

reduzir o débito cardíaco e a perfusão dos tecidos por aumentar a viscosidade do sangue^{468,469}

3. Manuseio de pacientes com doenças cardiovasculares⁴⁷⁰

- Para pacientes com síndromes coronárias instáveis, considere o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA),⁴⁷¹ betabloqueadores⁴⁷² e outros agentes.⁴⁷³⁻⁴⁷⁵ Heparina, agentes antiplaquetários ou terapia com aspirina devem ser usados com cautela em pacientes com risco de sangramento

4. Limiar 10/30 para transfusão não tem base científica⁴⁷⁶⁻⁴⁸⁰

- Estudos em adultos saudáveis em repouso têm mostrado boa liberação de oxigênio e tolerância à anemia normovolêmica até um nível de hemoglobina de 4,5 g/dL^{481,482}
- Hemodiluição para um hematócrito de 15% é bem tolerada em pacientes adultos anestesiados⁴⁸³⁻⁴⁸⁵
- A eficácia da transfusão de glóbulos vermelhos não foi demonstrada em estudos prospectivos controlados.⁴⁸⁶ Estas informações excluem qualquer conclusão científica em apoio a determinados limiares mínimos para a transfusão⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁹

C. Efeitos da estocagem em glóbulos vermelhos⁴⁹⁰

1. Diminuição da capacidade de deformação

- A diminuição da capacidade de deformação dos glóbulos vermelhos pode causar oclusão na microcirculação ocasionando isquemia tecidual em alguns órgãos⁴⁹¹⁻⁴⁹⁴

2. Prejuízo na capacidade de liberar o oxigênio

- Prejuízo na capacidade de liberar o oxigênio da hemoglobina (aumento na afinidade pelo oxigênio) causada pela diminuição dos níveis de 2,3-DPG. Pode ser reversível dentro de 24-48 horas^{495,496}

3. Outros resultados clínicos adversos

- Transfusão de sangue alogênico está associada a um aumento no risco de infecções,⁴⁹⁷⁻⁵⁰⁰ aumento no tempo de internação⁵⁰¹ e está independentemente associada com índice mais elevado de mortalidade⁵⁰²⁻⁵⁰⁶
- Transfusões alogênicas estão também associadas a prolongada ventilação mecânica,^{507,508} prejuízo na cicatrização de feridas,⁵⁰⁹ inflamações⁵¹⁰ e doença pulmonar aguda relacionada à transfusão (TrALI)^{511,512} em pacientes na UTI

FATORES QUE AFETAM A OXIGENAÇÃO

FATOR	MODULADO POR	TERAPIA
Débito cardíaco	- Volume sanguíneo intravascular/circulante - Função cardíaca - Agentes inotrópicos negativos	- Administração de volume e fluidos - Drogas vasoativas - Suporte inotrópico
Oxigênio arterial	- Função pulmonar - Fração inalada de oxigênio (FiO₂)	- Oxigenação suplementar - Posicionamento do paciente - Ventilação mecânica
Afinidade do oxigênio	- Temperatura - Nível de CO₂ (PCO₂) - pH 2,3-DPG	Melhora na liberação de oxigênio para os tecidos com aumento da temperatura, CO₂, acidose e concentração de 2,3-DPG (desvio para a direita na curva de dissociação oxiemoglobina)
Fluxo sanguíneo regional	- Permeabilidade vascular - Microcirculação - Viscosidade do sangue	- Administração de volume e fluidos - Drogas vasoativas
Consumo de oxigênio	- Ativação simpática (dor, agitação, ansiedade, calafrios) - Taxa metabólica (aumentada por febre, infecção, reações inflamatórias sistêmicas, queimaduras, trauma, cirurgia, etc.) - Ventilação mecânica	- Analgesia, sedação ou paralisia - Controle da Temperatura

Referências

Database Abbreviations:

PMID: Medline®/PubMed® Unique Identifier

EMBASE: Embase® Accession Number

ISI: Institute for Scientific Information IDS Number

Prevenção e controle do sangramento

- Rumstadt B, Schwab M, Korth P, et al. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998;227(2):236-41. [PMID: 9488522]
- Vernon S, Pfeifer GM. Blood management strategies for critical care patients. *Crit Care Nurse* 2003;23(6):34-41. [PMID: 14692170]
- Öztürk H, Önen A, Otçu S, et al. Diagnostic delay increases morbidity in children with gastrointestinal perforation from blunt abdominal trauma. *Surg Today* 2003;33(3):178-82. [PMID: 12658382]
- Pohlman TH, Carrico CJ. Evaluation of bleeding in the surgical patient. In: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, editors. *Critical Care*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1065-74. [ISBN: 0-397-51527-8]
- Redei I, Rubin RN. Techniques for evaluating the cause of bleeding in the ICU. Diagnostic clues and keys to interpreting hemostatic tests. *J Crit Illn* 1995;10(2):133-7. [PMID: 10150402]
- Eleftheriades JA, Geha AS, Cohen LS. Postoperative bleeding. In: *House Officer Guide to ICU Care: Fundamentals of Management of the Heart and Lungs*. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven; 1996. p. 175-83. [ISBN: 0-7817-0198-8]
- Kitchens CS. Approach to the bleeding patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6(5):983-9. [PMID: 1400082]
- Blow O, Bassam D, Butler K, et al. Speed and efficiency in the resuscitation of blunt trauma patients with multiple injuries: the advantage of diagnostic peritoneal lavage over abdominal computerized tomography. *J Trauma* 1998;44(2):287-90. [PMID: 9498499]
- Gagné DJ, Malay MB, Hogle NJ, Fowler DL. Bedside diagnostic minilaparoscopy in the intensive care patient. *Surgery* 2002;131(5):491-6. [PMID: 12019400]
- Pavie A, Szefer J, Leger P, Gandjbakhch I. Preventing, minimizing, and managing postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1999;68(2):705-10. [PMID: 10475475]
- Teitel JM. Clinical approach to the patient with unexpected bleeding. *Clin Lab Haematol* 2000;22 Suppl 1:9-11. [PMID: 11251652]
- Clarke JR, Trooskin SZ, Doshi PJ, et al. Time to laparotomy for intra-abdominal bleeding from trauma does affect survival for delays up to 90 minutes. *J Trauma* 2002;52(3):420-5. [PMID: 11901314]
- Zurawin RK, Pramanik S. Endometrial balloon ablation as a therapy for intractable uterine bleeding in an adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001;14(3):119-21. [PMID: 11675228]
- Chak A, Cooper GS, Lloyd LE, et al. Effectiveness of endoscopy in patients admitted to the intensive care unit with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2001;53(1):6-13. [PMID: 11154481]
- Namura O, Kanazawa H, Yoshiya K, et al. Successful surgical treatment of a ruptured abdominal aortic aneurysm without homologous blood transfusion in a Jehovah's Witness: report of a case. *Surg Today* 2001;31(10):912-4. [PMID: 11759889]
- Atabek U, Spence RK, Pello M, et al. Pancreaticoduodenectomy without homologous blood transfusion in an anemic Jehovah's Witness. *Arch Surg* 1992;127(3):349-51. [PMID: 1347993]
- Rozycki GS, Tremblay L, Feliciano DV, et al. Three hundred consecutive emergent celiotomies in general surgery patients: influence of advanced diagnostic imaging techniques and procedures on diagnosis. *Ann Surg* 2002;235(5):681-9. [PMID: 11981214]
- Spence RK, Costabile JP, Young GS, et al. Is hemoglobin level alone a reliable predictor of outcome in the severely anemic surgical patient? *Am Surg* 1992;58(2):92-5. [PMID: 1550312]
- Bricker DL, Parker TM, Mistrot JJ, Dalton ML Jr. Repair of acute dissection of the ascending aorta, associated with coarctation of the thoracic aorta in a Jehovah's Witness. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1980;21(3):374-8. [PMID: 7391130]
- Tucker MC, Nork SE, Simonian PT, Rott ML Jr. Simple anterior pelvic external fixation. *J Trauma* 2000;49(6):989-94. [PMID: 11130512]
- Scalea TM, Boswell SA, Scott JD, et al. External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: damage control orthopedics. *J Trauma* 2000;48(4):613-23. [PMID: 10780592]
- Gänsslen A, Giannoudis P, Pape HC. Hemorrhage in pelvic fracture: who needs angiography? *Curr Opin Crit Care* 2003;9(6):515-23. [PMID: 14639072]
- Asensio JA, Demetriades D, Chahwan S, et al. Approach to the management of complex hepatic injuries. *J Trauma* 2000;48(1):66-9. [PMID: 10647567]
- Asensio JA, McDuffie L, Petrone P, et al. Reliable variables in the exsanguinated patient which indicate damage control and predict outcome. *Am J Surg* 2001;182(6):743-51. [PMID: 11839351]
- Giannoudis PV. Surgical priorities in damage control in polytrauma. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85(4):478-83. [PMID: 12793548]
- Moore EE, Burch JM, Franciose RJ, et al. Staged physiologic restoration and damage control surgery. *World J Surg* 1998;22(12):1184-91. [PMID: 9841741]
- Hemmila MR, Arbabi S, Rowe SA, et al. Delayed repair for blunt thoracic aortic injury: is it really equivalent to early repair? *J Trauma* 2004;56(1):13-23. [PMID: 14749560]
- Mistry BM, Durham RM. Delayed pancreatoduodenectomy followed by delayed reconstruction for trauma. *Br J Surg* 1996;83(4):527. [PMID: 8665250]
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30(4):536-55. [PMID: 14997291]
- Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S80-92. [PMID: 11307372]
- Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(12):2742-51. [PMID: 14668610]
- Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S49-62. [PMID: 11307370]
- Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):512-20. [PMID: 12426230]
- Anname D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288(7):862-71. [PMID: 12186604]
- Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290(15):2041-7. [PMID: 14559958]
- Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31(2):359-66. [PMID: 12576937]
- Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FVC, et al. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001;5(6):362-7. [PMID: 11737926]
- Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269(23):3024-9. [PMID: 8501845]
- Silverman HJ, Tuma P. Gastric tonometry in patients with sepsis. Effects of dobutamine infusions and packed red blood cell transfusions. *Chest* 1992;102(1):184-8. [PMID: 1623750]
- Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, et al. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med* 1990;18(9):940-4. [PMID: 2394117]
- Rocha E, Páramo JA, Montes R, Panizo C. Acute generalized, widespread bleeding. Diagnosis and management. *Haematologica* 1998;83(11):1024-37. [EMBASE: 1999030394]
- Gross SJ, Flston HC, Anderson JC. Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. *J Pediatrics* 1982;100(3):445-8. [PMID: 7038076]
- Holcomb JB, Neville HL, Fischer CF, Hoots K. Use of recombinant FVIIa for intraperitoneal coagulopathic bleeding in a septic patient. *Curr Surg* 2003;60(4):423-7. [PMID: 14972234]
- Moscadó F, Pérez F, de la Rubia J, et al. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br J Haematol* 2001;114(1):174-6. [PMID: 11472364]
- Chansumrit A, Chantarojanasiri T, Isarangkura P, et al. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11 Suppl 1:S101-5. [PMID: 10850573]
- Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999;354(9193):1879. [PMID: 10584732]
- Scalea TM, Sclafani S. Interventional techniques in vascular trauma. *Surg Clin North Am* 2001;81(6):1281-97. [PMID: 11766176]
- Mal H, Rullon I, Mellot F, et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. *Chest* 1999;115(4):996-1001. [PMID: 10208199]
- Hansen ME, Kadir S. Elective and emergency embolotherapy in children and adolescents. Efficacy and safety. *Radiologe* 1990;30(7):331-6. [PMID: 2402545]
- Barriga A, Valentí Nin JR, Delgado C, Bilbao JJ. Therapeutic embolisation for postoperative haemorrhage after total arthroplasty of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(1):90-2. [PMID: 11245546]
- Stephen DJG, Kreder HJ, Day AC, et al. Early detection of arterial bleeding in acute pelvic trauma. *J Trauma* 1999;47(4):638-42. [PMID: 10528596]
- Agolini SF, Shah K, Jaffe J, et al. Arterial embolization is a rapid and effective technique for controlling pelvic fracture hemorrhage. *J Trauma* 1997;43(3):395-9. [PMID: 9314298]
- Velmahos GC, Toutouzias KG, Vassiliu P, et al. A prospective study on the safety and efficacy of angiographic embolization for pelvic and visceral injuries. *J Trauma* 2002;53(2):303-8. [PMID: 12169938]
- Davis KA, Fabian TC, Croce MA, et al. Improved success in nonoperative management of blunt splenic injuries: embolization of splenic artery pseudoaneurysms. *J Trauma* 1998;44(6):1008-15. [PMID: 9637156]
- Kreimeier U, Prueckner S, Peter K. Permissive hypotension. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130(42):1516-24. [PMID: 11092054]
- Brett AS. Fluid resuscitation in the initial management of post-traumatic shock: the concept of permissive hypotension. *Clin Intensive Care* 2000;11(3):121-6. [EMBASE: 2000244877]
- Solomonov E, Hirsh M, Yahya A, Krausz MM. The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. *Crit Care Med* 2000;28(3):749-54. [PMID: 10752825]
- Talmor D, Merkind V, Artru AA, et al. Treatments to support blood pressure increases bleeding and/or decreases survival in a rat model of closed head trauma combined with uncontrolled hemorrhage. *Anesth Analg* 1999;89(4):950-6. [PMID: 10512270]
- Dutton RP. Low-pressure resuscitation from hemorrhagic shock. *Int Anesthesiol Clin* 2002;40(3):19-30. [PMID: 12055510]
- Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994;331(17):1105-9. [PMID: 7935634]
- Mapstone J, Roberts I, Evans P. Fluid resuscitation strategies: a systematic review of animal trials. *J Trauma* 2003;55(3):571-89. [PMID: 14501908]
- Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ. Pharmacologic reduction of mean arterial pressure does not adversely affect regional cerebral blood flow and intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999;27(5):965-71. [PMID: 10362421]
- Sumann G, Kampfl A, Wenzel V, Schoberberger W. Early intensive care unit intervention for trauma care: what alters the outcome? *Curr Opin Crit Care* 2002;8(6):587-92. [PMID: 12454546]
- Dahan E, Orbach S, Weiss YG. Fluid management in trauma. *Int Anesthesiol Clin* 2000;38(4):141-8. [PMID: 11100422]
- Tisherman SA, Peitzman AB. Restriction of fluid resuscitation in posttraumatic hypotension. *Curr Opin Crit Care* 1997;3(6):448-54. [ISSN: 1070-5295]
- Ryan JM. Accident and emergency surgery. In: Russell RCG, Williams NS, Bulstrode CJK, editors. *Bailey and Love's Short Practice of Surgery*. 23rd edition. London-New York: Arnold-Oxford University Press; 2000. p. 278. [ISBN: 0340-75924-0]
- Ramsay JG. Cardiac management in the ICU. *Chest* 1999;115(5 Suppl 2):138S-44S. [PMID: 10331347]
- Chitwood WR Jr, Cosgrove DM III, Lust RM. Titration Multicenter Study Group. Multicenter trial of automated nitroprusside infusion for postoperative hypertension. *Ann Thorac Surg* 1992;54(3):517-22. [PMID: 1510519]
- Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339(4):245-53. [PMID: 9673304]
- Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57(6):1005-32. [PMID: 10400410]
- Henry DA, O'Connell DL. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ* 1989;298(6681):1142-6. [PMID: 2500167]
- Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, et al. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 2002;97(4):771-8. [PMID: 12405362]

73. Gaines KK. Aminocaproic acid (Amicar®): potent antifibrinolytic agent for treating hematuria. *Urol Nurs* 2003;23(2):156-8. [PMID: 12778831]
74. Chakrabarti S, Varma S, Singh S, Kumari S. Low dose bolus aminocaproic acid: an alternative to platelet transfusion in thrombocytopenia? [letter]. *Eur J Haematol* 1998;60(5):313-4. [PMID: 9654162]
75. Bartholomew JR, Sallgia R, Bell WR. Control of bleeding in patients with immune and nonimmune thrombocytopenia with aminocaproic acid. *Arch Intern Med* 1989;149(9):1959-61. [PMID: 2774776]
76. Çiçek S, Demirkılıç U, Kurulay E, et al. Postoperative aprotinin: effect on blood loss and transfusion requirements in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61(5):1372-6. [PMID: 8633944]
77. Angelini GD, Cooper GJ, Lamarra M, Bryan AJ. Unorthodox use of aprotinin to control life-threatening bleeding after cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1990;335(8692):799-800. [PMID: 1690831]
78. Klein M, Keith PR, Dauben HP, et al. Aprotinin counterbalances an increased risk of peri-operative hemorrhage in CABG patients pre-treated with aspirin. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14(4):360-6. [PMID: 9845139]
79. Schulz-Stübner S, Zielske D, Rossaint R. Comparison between nasal and intravenous desmopressin for the treatment of aminosalicilic acid-induced platelet dysfunction. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(9):647-51. [PMID: 12243287]
80. Despotis GJ, Goodnough LT. Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2 Suppl):S20-32. [PMID: 10966007]
81. Kobrinsky NL, Tulloch H. Treatment of refractory thrombocytopenic bleeding with 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (desmopressin). *J Pediatr* 1988;112(6):993-6. [PMID: 3373409]
82. Triplett DA. Coagulation and bleeding disorders: review and update. *Clin Chem* 2000;46(8B):1260-9. [PMID: 10926920]
83. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21. [PMID: 9326215]
84. Jy W, Horstman LL, Park H, et al. Platelet aggregates as markers of platelet activation: characterization of flow cytometric method suitable for clinical applications. *Am J Hematol* 1998;57(1):33-42. [PMID: 9423814]
85. Özal E, Kuralay E, Bingöl H, et al. Does tranexamic acid reduce desmopressin-induced hyperfibrinolysis? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(3):539-43. [PMID: 11882828]
86. Desmopressin acetate injection product monograph. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. 2004 ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2004. p. 565-6. [ISBN: 1-894402-13-8]
87. McCall RE, Bilderback KK. Use of intravenous Premarin to decrease postoperative blood loss after pediatric scoliosis surgery. *Spine* 1997;22(12):1394-7. [PMID: 9201844]
88. van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantropen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990;335(8695):953-5. [PMID: 1970032]
89. Shemin D, Elhour M, Amarantes B, et al. Oral estrogens decrease bleeding time and improve clinical bleeding in patients with renal failure. *Am J Med* 1990;89(4):436-40. [PMID: 2171332]
90. Crowther MA, McDonald E, Johnston M, Cook D. Vitamin K deficiency and D-dimer levels in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13(1):49-52. [PMID: 11994567]
91. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, et al. The incidence and cause of coagulopathy in an intensive care population. *Br J Haematol* 1996;93(2):460-3. [PMID: 8639449]
92. Jatoi A, Lennon C, O'Brien M, et al. Protein-calorie malnutrition does not predict subtle vitamin K depletion in hospitalized patients. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(12):934-7. [PMID: 9881890]
93. Alperin JB. Coagulopathy caused by vitamin K deficiency in critically ill, hospitalized patients. *JAMA* 1987;258(14):1916-9. [PMID: 3656602]
94. Aldouri M. The use of recombinant factor VIIa in controlling surgical bleeding in non-haemophilic patients. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32 Suppl 1:41-6. [PMID: 12214147]
95. Schuster R, Lee SJ, Rink D. Treatment of bleeding in severe hemorrhagic pancreatitis with recombinant factor VIIa. *Am Surg* 2003;69(11):1017-8. [PMID: 14627269]
96. Lynn M, Jerokhinov I, Jewelewicz D, et al. Early use of recombinant factor VIIa improves mean arterial pressure and may potentially decrease mortality in experimental hemorrhagic shock: a pilot study. *J Trauma* 2002;52(4):703-7. [PMID: 11956387]
97. Martinov G, Kenet G, Segal E, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001;51(3):431-9. [PMID: 11535886]
98. Morenski JD, Tobias JD, Jimenez DF. Recombinant activated factor VII for cerebral injury-induced coagulopathy in pediatric patients. Report of three cases and review of the literature. *J Neurosurg* 2003;98(3):611-6. [PMID: 12650436]
99. O'Neill PA, Bluth M, Gloster ES, et al. Successful use of recombinant activated factor VII for trauma-associated hemorrhage in a patient without preexisting coagulopathy. *J Trauma* 2002;52(2):400-5. [PMID: 11835012]
100. Eikelboom JW, Bird R, Blythe D, et al. Recombinant activated factor VII for the treatment of life-threatening haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14(8):713-7. [PMID: 14614349]
101. Tanaka KA, Waly AA, Cooper WA, Levy JH. Treatment of excessive bleeding in Jehovah's Witness patients after cardiac surgery with recombinant factor VIIa (Novoseven®). *Anesthesiology* 2003;98(6):1513-5. [PMID: 12766668]
102. Ng HJ, Koh LP, Lee LH. Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol* 2003;82(4):257-8. [PMID: 12707733]
103. Bouwmeester FW, Jonkhoff AR, Verheijen RHM, van Geijn HP. Successful treatment of life-threatening postpartum hemorrhage with recombinant activated factor VII. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1174-6. [PMID: 12798521]
104. Caldwell SH, Chang C, Macik BG. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as a hemostatic agent in liver disease: a break from convention in need of controlled trials. *Hepatology* 2004;39(3):592-8. [PMID: 14999675]
105. Eljersen E, Melsen T, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(10):1081-5. [PMID: 11589383]
106. Moisescu E, Ardelean L, Simion I, et al. Recombinant factor VIIa treatment of bleeding associated with acute renal failure [letter]. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(6):575-7. [PMID: 10997798]
107. Révész T, Arets B, Bierings M, et al. Recombinant factor VIIa in severe uremic bleeding [letter]. *Thromb Haemost* 1998;80(2):353. [PMID: 9716175]
108. Kristensen J, Killander A, Hippe E, et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Hemostasis* 1996;26 Suppl 1:159-64. [PMID: 8904193]
109. Gerotziakas GT, Zervas C, Gavrielidis G, et al. Effective hemostasis with rFVIIa treatment in two patients with severe thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage. *Am J Hematol* 2002;69(3):219-22. [PMID: 11891811]
110. Stratmann G, deSilva AM, Tseng EE, et al. Reversal of direct thrombin inhibition after cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2004;98(6):1635-9. [PMID: 15155316]
111. Monroe DM, Hoffman M, Allen GA, Roberts HR. The factor VII-platelet interplay: effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(4):373-7. [PMID: 11092211]
112. Almeida AM, Khair K, Hann I, Liesner R. The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol* 2003;121(3):477-81. [PMID: 12716372]
113. Poon MC, Demers C, Jobin F, Wu JW. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood* 1999;94(11):3951-3. [PMID: 10572113]
114. Lecumberri R, Panzio C, Paramo JA, et al. Acquired inhibitor of the intrinsic pathway in a non-haemophilic patient. Control of bleeding by recombinant factor VIIa. *Br J Haematol* 2002;119(1):284-5. [PMID: 12358946]
115. Hedner U. Dosing with recombinant factor VIIa based on current evidence. *Semin Hematol* 2004;41(1 Suppl 1):35-9. [PMID: 14872419]
116. O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ, et al. Recombinant FVIIa in the management of uncontrolled hemorrhage. *Transfusion* 2003;43(12):1711-6. [PMID: 14641868]
117. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM 3rd, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003;55(5):886-91. [PMID: 14608161]
118. Roberts HR, Monroe DM 3rd, Hoffman M. Safety profile of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol* 2004;41(1 Suppl):101-8. [PMID: 14872430]
119. Zieg PM, Cohn SM, Beardsley DS. Nonoperative management of a splenic tear in a Jehovah's Witness with hemophilia. *J Trauma* 1996;40(2):299-301. [PMID: 8637084]
120. Lusher JM. Recombinant clotting factors. A review of current clinical status. *Biodrugs* 2000;13(4):289-98. [EMBASE: 2000153048]
121. Staudinger T, Frass M, Rintelen C, et al. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25(10):1105-10. [PMID: 10551966]
122. French CJ, Bellomo R, Angus P. Cryoprecipitate for the correction of coagulopathy associated with liver disease. *Anaesth Intensive Care* 2003;31(4):357-61. [PMID: 12973957]
123. Cohn SM, Cross JH, Ivy ME, et al. Fibrin glue terminates massive bleeding after complex hepatic injury. *J Trauma* 1998;45(4):666-72. [PMID: 9783602]
124. Kram HB, Shoemaker WC, Clark SR, et al. Spraying of aerosolized fibrin glue in the treatment of nonsuturable hemorrhage. *Am Surg* 1991;57(6):381-4. [PMID: 2048851]
125. Kram HB, Nathan RC, Stafford FJ, et al. Fibrin glue achieves hemostasis in patients with coagulation disorders. *Arch Surg* 1989;124(3):385-7. [PMID: 2465752]
126. Bochicchio G, Dunne J, Bochicchio K, Scalea T. The combination of platelet-enriched autologous plasma with bovine collagen and thrombin decreases the need for multiple blood transfusions in trauma patients with retroperitoneal bleeding. *J Trauma* 2004;56(1):76-9. [PMID: 14749569]
127. Bochicchio GV, Scalea TM. Acute caval perforation by an inferior vena cava filter in a multitrauma patient: hemostatic control with a new surgical hemostat. *J Trauma* 2001;51(5):991-3. [PMID: 11706350]
128. Weaver FA, Hood DB, Zatina M, et al. Gelatin-thrombin-based hemostatic sealant for intraoperative bleeding in vascular surgery. *Ann Vasc Surg* 2002;16(3):286-93. [PMID: 11957004]
129. Renkens KL Jr, Payner TD, Leipzig TJ, et al. A multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new hemostatic agent for spinal surgery. *Spine* 2001;26(15):1645-50. [PMID: 11474348]
130. Oz MC, Cosgrove DM 3rd, Badduke BR, et al. Fusion Matrix Study Group. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69(5):1376-82. [PMID: 10881808]
131. Mair H, Schütz A, Lamm P, Reichart B. Control of bleeding from fragile sternum with a resorbable hemostyptic [letter]. *Ann Thorac Surg* 2001;71(2):759-60. [PMID: 11235760]
132. Bobrowski RA, Jones TB. A thrombogenic uterine pack for postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1995;85(5 Pt 2):836-7. [PMID: 7724130]
133. Waters JH, Tuohy MJ, Hobson DF, Procop G. Bacterial reduction by cell salvage washing and leukocyte depletion filtration. *Anesthesiology* 2003;99(3):652-5. [PMID: 12960550]
134. Thomas MJG. Infected and malignant fields are an absolute contraindication to intraoperative cell salvage: fact or fiction? *Transfus Med* 1999;9(3):269-78. [PMID: 10555821]
135. Timberlake GA, McSwain NE Jr. Autotransfusion of blood contaminated by enteric contents: a potentially life-saving measure in the massively hemorrhaging trauma patient? *J Trauma* 1988;28(6):855-7. [PMID: 3385834]
136. Martin J, Robitaille D, Perrault LP, et al. Reinfusion of mediastinal blood after heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120(3):499-504. [PMID: 10962411]
137. Han CD, Shin DE. Postoperative blood salvage and reinfusion after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 1997;12(5):511-6. [PMID: 9268790]
138. Sebastián C, Romero R, Olalla E, et al. Postoperative blood salvage and reinfusion in spinal surgery: blood quality, effectiveness and impact on patient blood parameters. *Eur Spine J* 2000;9(6):458-65. [PMID: 11189913]
139. Smith CE. Trauma and hypothermia. *Curr Anaesth Crit Care* 2001;12(2):87-95. [EMBASE: 2001232824]
140. Frank SM, Heselt TW, El-Rahmany HK, et al. Warmed humidified inspired oxygen accelerates postoperative rewarming. *J Clin Anesth* 2000;12(4):283-7. [PMID: 10960199]
141. Lindhoff GA, Palmer JHM. An assessment of the thermal safety of microwave warming of crystalloid fluids. *Anaesthesia* 2000;55(3):251-4. [PMID: 10671843]
142. Watts DD, Trask A, Soeken K, et al. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998;44(5):846-54. [PMID: 9603087]
143. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992;20(10):1402-5. [PMID: 1395660]
144. Sessler DI, Akça O. Nonpharmacological prevention of surgical wound infections. *Clin Infect Dis* 2002;35(11):1397-404. [PMID: 12439804]
145. Harrison P. Progress in the assessment of platelet function. *Br J Haematol* 2000;111(3):733-44. [PMID: 11122132]

146. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003;163(20):2469-73. [PMID: 14609783]
147. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001;114(2):271-80. [PMID: 11529844]
148. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116(3):619-24. [PMID: 11849221]
149. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14(5):458-61. [PMID: 11198768]
150. Pindur G, Mörsdorf S. The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages induced by oral anticoagulation. *Thromb Res* 1999;95(4 Suppl 1):S57-61. [PMID: 10499910]
151. Levi M, Bijsterveld NR, Keller TT. Recombinant factor VIIa as an antidote for anticoagulant treatment. *Semin Hematol* 2004;41(1 Suppl 1):65-9. [PMID: 14872424]
152. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002;137(11):884-8. [PMID: 12458988]
153. Lisman T, Bijsterveld NR, Adelmeijer J, et al. Recombinant factor VIIa reverses the in vitro and ex vivo anticoagulant and profibrinolytic effects of fondaparinux. *J Thromb Haemost* 2003;1(11):2368-73. [PMID: 14629471]
154. Stepinska J, Banaszewski M, Konopka A, Szajewski T. Activated recombinant factor VII (rFVIIa) in bleeding management after therapy with illo/IIIa-inhibitor tirofiban [letter]. *Thromb Haemost* 2002;87(2):355-6. [PMID: 11858506]
155. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45(5):1113-9. [PMID: 10549927]
156. Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77(3):477-80. [PMID: 9065997]
157. Steinberg KP. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30(6 Suppl):S362-4. [PMID: 12072662]
158. Marik PE. Stress ulcer prophylaxis: a practical approach. *J Intensive Care Med* 1999;14(1):1-8. [EMBASE: 1999012756]
159. Barletta JF, Erstad BL, Fortune JB. Stress ulcer prophylaxis in trauma patients. *Crit Care* 2002;6(6):526-30. [PMID: 12493075]
160. Cook DJ, Guyatt G, Marshall J, et al, for the Canadian Critical Care Trials Group. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998;338(12):791-7. [PMID: 9504939]
161. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275(4):308-14. [PMID: 8544272]
162. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138(6):494-501. [PMID: 12639084]
163. Morgan D. Intravenous proton pump inhibitors in the critical care setting. *Crit Care Med* 2002;30(6 Suppl):S369-72. [PMID: 12072664]
164. Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. *J Trauma* 1998;44(3):527-33. [PMID: 9529184]
165. Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. *Burns* 1997;23(4):313-8. [PMID: 9248640]
166. MacLaren R, Jarvis CL, Fish DN. Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2001;35(12):1614-23. [PMID: 11793631]
167. Eggmann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001;120(6):2059-93. [PMID: 11742943]
168. Scott G. Prevention and control of infections in intensive care. *Intensive Care Med* 2000;26(13 Suppl 1):S22-5. [PMID: 10786954]
169. Belzberg H, Zhu J, Cornwell EE 3rd, et al. Impenem levels are not predictable in the critically ill patient. *J Trauma* 2004;56(1):111-7. [PMID: 14749576]
170. Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122(1):262-8. [PMID: 12114368]
171. Marin MG, Lee JC, Skurnick JH. Prevention of nosocomial bloodstream infections: effectiveness of antimicrobial-impregnated and heparin-bonded central venous catheters. *Crit Care Med* 2000;28(9):3332-8. [PMID: 11008998]
172. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000;132(5):391-402. [PMID: 10691590]
173. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348(12):1233-33. [PMID: 12646670]
174. Hanna HA, Raad II, Hackett B, et al. MD Anderson Catheter Study Group. Antibiotic-impregnated catheters associated with significant decrease in nosocomial and multidrug-resistant bacteremias in critically ill patients. *Chest* 2003;124(3):1030-8. [PMID: 12970034]
175. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, et al, for the Catheter Study Group. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *N Engl J Med* 1999;340(1):1-8. [PMID: 9878638]
176. Seltzer J, McGrow K, Horsman A, Korniewicz DM. Awareness of surgical site infections for advanced practice nurses. *AACN Clin Issues* 2002;13(3):398-409. [PMID: 12151993]
177. Velmahos GC, Vassiliu P, Demetriades D, et al. Wound management after colon injury: open or closed? A prospective randomized trial. *Am Surg* 2002;68(9):795-801. [PMID: 12356153]
178. Girou E, Loyeau S, Legrand P, et al. Efficacy of handrubbing with alcohol based solution versus standard handwashing with antiseptic soap: randomised clinical trial. *BMJ* 2002;325(7360):362-5. [PMID: 12183307]
179. Austin DJ, Bonten MJM, Weinstein RA, et al. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(12):6908-13. [PMID: 10359812]
180. Robertson RD, Bond P, Wallace B, et al. The tumescent technique to significantly reduce blood loss during burn surgery. *Burns* 2001;27(8):835-8. [PMID: 11718986]
181. Sheridan RL, Lydon MM, Petras LM, et al. Laser ablation of burns: initial clinical trial. *Surgery* 1999;125(1):92-5. [PMID: 9889803]
182. Muller MJ, Ralston D, Herndon DN. Operative wound management. In: Herndon DN, editor. *Total Burn Care*. 2nd ed. London (England): W.B. Saunders; 2002. p. 170-82. [ISBN: 0-7020-2612-3]
183. Hart DW, Wolf SE, Beauford RB, et al. Determinants of blood loss during primary burn excision. *Surgery* 2001;130(2):396-402. [PMID: 11505944]
184. Desai MH, Herndon DN, Broemeling L, et al. Early burn wound excision significantly reduces blood loss. *Ann Surg* 1990;211(6):753-62. [PMID: 2357138]
185. Kim D, Slater H, Goldfarb IW, Hammell EJ. Experience with patients with burns who refuse blood transfusion for religious reasons. *J Burn Care Rehabil* 1993;14(5):541-3. [PMID: 8245108]
186. Wissler D, Steffes J. Skin replacement with a collagen based dermal substitute, autologous keratinocytes and fibroblasts in burn trauma. *Burns* 2003;29(4):375-80. [PMID: 12781618]
187. Wainwright D, Madden M, Luterma A, et al. Clinical evaluation of an acellular allograft dermal matrix in full-thickness burns. *J Burn Care Rehabil* 1996;17(2):124-36. [PMID: 8675502]
188. O'Mara MS, Goel A, Recio P, et al. The use of tourniquets in the excision of unexsanguinated extremity burn wounds. *Burns* 2002;28(7):684-7. [PMID: 12417166]
189. Rosenberg JL, Zawacki BE. Reduction of blood loss using tourniquets and 'compression' dressings in excising limb burns. *J Trauma* 1986;26(1):47-50. [PMID: 3510305]
190. Bussolin L, Busoni P, Giorgi L, et al. Tumescent local anesthesia for the surgical treatment of burns and postburn sequelae in pediatric patients. *Anesthesiology* 2003;99(6):1371-5. [PMID: 14639151]
191. Gomez M, Logsetty S, Fish JS. Reduced blood loss during burn surgery. *J Burn Care Rehabil* 2001;22(2):111-7. [PMID: 11302597]
192. Sheridan RL, Szyfelbein SK. Staged high-dose epinephrine clays is safe and effective in extensive tangential burn excisions in children. *Burns* 1999;25(8):745-8. [PMID: 10630857]
193. Barret JP, Dziewulski P, Wolf SE, et al. Effect of topical and subcutaneous epinephrine in combination with topical thrombin in blood loss during immediate near-total burn wound excision in pediatric burned patients. *Burns* 1999;25(6):509-13. [PMID: 10498359]
194. Mzezawa S, Jönsson K, Åberg M, et al. A prospective double blind randomized study comparing the need for blood transfusion with terlipressin or a placebo during early excision and grafting of burns. *Burns* 2004;30(3):236-40. [PMID: 15082350]
195. Garner WL, Thomson PD, Moore NP, et al. Effect of triglycyl-lysine-vasopressin on skin blood flow and blood loss during wound excision in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1993;14(4):458-60. [PMID: 8408173]
196. Achauer BM, Hernández J, Parker A. Burn excision with intraoperative vasopressin. *J Burn Care Rehabil* 1989;10(4):375-8. [PMID: 7929525]
197. Bianchi A, Jackson DSW, Maitz P, Thankarishnan G. Treatment of bleeding with recombinant factor VIIa in a patient with extensive burns. *Thromb Haemost* 2004;91(1):203-4. [PMID: 14691589]
198. Drake DB, Wong LG. Hemostatic effect of Vivostat patient-derived fibrin sealant on split-thickness skin graft donor sites. *Ann Plast Surg* 2003;50(4):367-72. [PMID: 12671377]
199. Nervi C, Gamelli RL, Greenhalgh DG, et al. A multicenter clinical trial to evaluate the topical hemostatic efficacy of fibrin sealant in burn patients. *J Burn Care Rehabil* 2001;22(2):99-103. [PMID: 11302613]
200. McGill V, Kowal-Vern A, Lee M, et al. Use of fibrin sealant in thermal injury. *J Burn Care Rehabil* 1997;18(5):429-34. [PMID: 9313125]
201. Ofodile FA, Sadana MK. The role of topical thrombin in skin grafting. *J Natl Med Assoc* 1991;83(5):416-8. [PMID: 1875421]
202. Kneafsey B, O'Shaughnessy M, Condon KC. The use of calcium alginate dressings in deep hand burns. *Burns* 1996;22(1):40-3. [PMID: 8719315]
203. Henley M, Tomlinson P, Baile FB, Obeld EMH. Acute haemodilution in surgery for burns: a preliminary report. *Br J Surg* 1993;80(10):1294-5. [PMID: 8242302]
204. Jeng JC, Boyd TM, Jablonski KA, et al. Intraoperative blood salvage in excisional burn surgery: an analysis of yield, bacteriology, and inflammatory mediators. *J Burn Care Rehabil* 1998;19(4):305-11. [PMID: 9710727]
205. Samuelsson A, Björnsson A, Nettelblad H, Sjöberg F. Autotransfusion techniques in burn surgery [letter]. *Burns* 1997;23(2):188-9. [PMID: 9177893]
206. Szyfelbein SK, Ryan JF. Use of controlled hypotension for primary surgical excision in an extensively burned child. *Anesthesiology* 1974;41(5):501-3. [PMID: 4611280]
207. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, et al. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch Surg* 2000;135(3):326-31. [PMID: 10722036]
208. Deitch EA, Guillory D, Cruz N. Successful use of recombinant human erythropoietin in a Jehovah's Witness with a thermal injury. *J Burn Care Rehabil* 1994;15(1):42-5. [PMID: 8150842]
209. Poletts GP, Miller SF, Finley RK, Lincks J. Blood use in the burn unit: a possible role for erythropoietin. *J Burn Care Rehabil* 1994;15(1):37-41. [PMID: 8150841]
210. Law EJ, Still JM, Gattis CS. The use of erythropoietin in two burned patients who are Jehovah's Witnesses. *Burns* 1991;17(1):75-7. [PMID: 2031685]
211. Boshkov LK, Tredget EE, Janowska-Wieczorek A. Recombinant human erythropoietin for a Jehovah's Witness with anemia of thermal injury. *Am J Hematol* 1991;37(1):53-4. [PMID: 2024641]
212. Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, et al. Effects of early excision and aggressive enteral feeding on hypermetabolism, catabolism, and sepsis after severe burn. *J Trauma* 2003;54(4):755-64. [PMID: 12707540]
213. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2003;31(10):2444-9. [PMID: 14530749]
214. Deitch EA. Nutritional support of the burn patient. *Crit Care Clin* 1995;11(3):735-50. [PMID: 7552980]
215. Muller P, Lozano D. Control of blood loss in the treatment of a Jehovah's Witness with massive thermal injuries using a fibroblast derived temporary skin substitute. *Burns* 2004;30(5):483-7. [PMID: 15225917]
216. Sheridan RL, Szyfelbein SK. Trends in blood conservation in burn care. *Burns* 2001;27(3):272-6. [PMID: 11311521]
217. Cartotto R, Musgrave MA, Beveridge M, et al. Minimizing blood loss in burn surgery. *J Trauma* 2000;49(6):1034-9. [PMID: 11130485]
218. McGill V, Kowal-Vern A, Gamelli RL. A conservative thermal injury treatment protocol for the appropriate Jehovah's Witness candidate. *J Burn Care Rehabil* 1997;18(2):133-8. [PMID: 9095422]

Minimização da perda iatrogênica de sangue

219. Fowler RA, Berenson M. Blood conservation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31(12 Suppl): S715-20. [PMID: 14724470]
220. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest* 1995;108(3):767-71. [PMID: 7656631]

221. Civetta JM, Hudson-Civetta JA. Maintaining quality of care while reducing charges in the ICU. Ten ways. *Ann Surg* 1985;202(4):524-32. [PMID: 4051601]
222. Chu UB, Clevenger FW, Imami ER, et al. The impact of selective laboratory evaluation on utilization of laboratory resources and patient care in a level-I trauma center. *Am J Surg* 1996;172(5):558-63. [PMID: 8942563]
223. Smoller BR, Kruskal MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 1986;314(19):1233-5. [PMID: 3702919]
224. Andrews T, Waterman H, Hillier V. Blood gas analysis: a study of blood loss in intensive care. *J Adv Nurs* 1999;30(4):851-7. [PMID: 10520097]
225. Barie PS, Hydo LJ. Learning to not know: results of a program for ancillary cost reduction in surgical critical care. *J Trauma* 1996;41(4):714-20. [PMID: 8858034]
226. Dale JC, Pruett SK. Phlebotomy—a minimalist approach. *Mayo Clin Proc* 1993;68(3):249-55. [PMID: 8474266]
227. Dale JC, Ruby SG. Specimen collection volumes for laboratory tests. A College of American Pathologists study of 140 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(2):162-8. [PMID: 12562229]
228. Dech ZF, Szafarski NL. Nursing strategies to minimize blood loss associated with phlebotomy. *AACN Clin Issues* 1996;7(2):277-87. [PMID: 8718389]
229. Sedlame S, Zerah-Lancner F, d'Ortho MP, et al. Accuracy of the i-STAT™ bedside blood gas analyser. *Eur Respir J* 1999;14(1):214-7. [PMID: 10489854]
230. Panicia R, Fedi S, Carbonetto F, et al. Evaluation of a new point-of-care celite-activated clotting time analyzer in different clinical settings: the i-STAT celite-activated clotting time test. *Anesthesiology* 2003;99(1):54-59. [PMID: 12826842]
231. Chance JL, Li DJ, Sokoll LJ, et al. Multiple site analytical evaluation of a portable blood gas/electrolyte analyzer for point of care testing. *Crit Care Med* 2000;28(6):2081-5. [PMID: 10890668]
232. Divatia JV, Jacques T, Day P, Bihari DJ. Evaluation of a lactate sensor for rapid repeated measurements of blood lactate concentration. *Anaesth Intensive Care* 1997;26(2):184-8. [PMID: 9564398]
233. Durbin CG Jr, Rostow SK. More reliable oximetry reduces the frequency of arterial blood gas analyses and hastens oxygen weaning after cardiac surgery: a prospective, randomized trial of the clinical impact of a new technology. *Crit Care Med* 2002;30(8):1735-40. [PMID: 12163785]
234. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31(3):818-22. [PMID: 12626990]
235. Low LL, Harrington GR, Stoltzfus DP. The effect of arterial lines on blood-drawing practices and costs in intensive care units. *Chest* 1995;108(1):216-9. [PMID: 7606961]
236. Muakkassa FF, Rutledge R, Fakhry SM, et al. ABGs and arterial lines: the relationship to unnecessarily drawn arterial blood gas samples. *J Trauma* 1990;30(9):1087-95. [PMID: 2120467]
237. MacIsaac CM, Presnell JJ, Boyce CA, et al. The influence of a blood conserving device on anaemia in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care* 2003;31(6):653-7. [PMID: 14719427]
238. Franklin ML, Peruzzi WT, Moen SG, Shapiro BA. Evaluation of an on-demand, ex vivo bedside blood gas monitor on pulmonary artery blood gas determinations. *Anesth Analg* 1996;83(3):500-4. [PMID: 8780270]
239. Botti M, Williamson B, Steen K. Coronary angiography observations: evidence-based or ritualistic practice? *Heart Lung* 2001;30(2):138-45. [PMID: 11248716]
240. von Ahnen N, Müller C, Serke S, et al. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999;27(12):2630-9. [PMID: 10628602]
241. Lazarus HM, Fox J, Evans RS, et al. Adverse drug events in trauma patients. *J Trauma* 2003;54(2):337-43. [PMID: 12579062]
242. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119(1 Suppl):S108-21. [PMID: 11157645]
243. Brathwaite CE, Mure AJ, O'Malley KF, et al. Complications of anticoagulation for pulmonary embolism in low risk trauma patients. *Chest* 1993;104(3):718-20. [PMID: 8365282]
244. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003;124(6 Suppl):357S-63S. [PMID: 14668418]
245. Spain DA, Bergamini TM, Hoffmann JF, et al. Comparison of sequential compression devices and foot pumps for prophylaxis of deep venous thrombosis in high-risk trauma patients. *Ann Surg* 1998;64(6):522-5. [PMID: 9619172]
246. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998;339(2):80-5. [PMID: 9654538]
247. Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, et al, for the Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg* 2003;90(11):1338-44. [PMID: 14598411]
248. Carlin AM, Tyburski JG, Wilson RF, Steffes C. Prophylactic and therapeutic inferior vena cava filters to prevent pulmonary emboli in trauma patients. *Arch Surg* 2002;137(5):521-7. [PMID: 11982463]
249. Ansell J, Hirsh J, Dalen J. Managing oral anticoagulation therapy. *Chest* 2001;119(1 Suppl):S22-38. [PMID: 11157641]
250. Blaustein HS, Schur I, Shapiro JM. Acute massive pulmonary embolism in a Jehovah's witness: successful treatment with catheter thrombectomy. *Chest* 2000;117(2):594-7. [PMID: 10669711]
251. Baele P, Van der Linden P. Developing a blood conservation strategy in the surgical setting. *Acta Anaesthesiol Belg* 2002;53(2):129-36. [PMID: 12146101]
252. Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2003;24(4):607-22. [PMID: 14710693]
253. Stéphan F, Hollande J, Richard O, et al. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest* 1999;115(5):1363-70. [PMID: 10334154]
254. DeLoughery TG. Thrombocytopenia in critical care patients. *J Intensive Care Med* 2002;17(6):267-82. [ISI: 702NM]
255. Hibbard AB, Medina PJ, Vesely SK. Reports of drug-induced thrombocytopenia [letter]. *Ann Intern Med* 2003;138(3):239. [PMID: 12558372]
256. Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB, et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993;82(9):2714-8. [PMID: 8219224]
257. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279(9):657-62. [PMID: 9496982]
258. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998;158(20):2200-11. [PMID: 9818800]
259. Dalton SO, Johansen C, Møllemlæ L, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163(1):59-64. [PMID: 12523917]
260. van den Bernt PMLA, Fijn R, van der Voort PHJ, et al. Frequency and determinants of drug administration errors in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30(4):846-50. [PMID: 11940757]
261. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999;282(3):267-70. [PMID: 10422996]

Otimização da entrega de oxigênio

262. Demetriades D, Chan LS, Bhasin P, et al. Relative bradycardia in patients with traumatic hypotension. *J Trauma* 1998;45(3):534-9. [PMID: 9751546]
263. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care* 2004;8(2):R60-5. [PMID: 15025779]
264. Girbes ARJ, Groeneveld ABJ. Circulatory optimization of the patient with or at risk for shock. *Clin Intensive Care* 2000;11(2):77-88. [EMBASE: 2000193583]
265. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995;130(4):423-9. [PMID: 7535996]
266. Matejovic M, Krouzovec A, Rokyta R Jr, Novak I. Fluid challenge in patients at risk for fluid loading-induced pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(1):69-73. [PMID: 14674976]
267. Garcia-Rodriguez C, Pittman J, Cassell CH, et al. Lithium dilution cardiac output measurement: a clinical assessment of central venous and peripheral venous indicator injection. *Crit Care Med* 2002;30(10):2199-204. [PMID: 12394944]
268. Laupland KB, Bands CJ. Utility of esophageal Doppler as a minimally invasive hemodynamic monitor: a review. *Can J Anaesth* 2002;49(4):393-401. [PMID: 11927480]
269. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25(8):843-6. [PMID: 10447543]
270. Boldt J. Clinical review: hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002;6(1):52-9. [PMID: 11940266]
271. Chaney JC, Derdak S. Minimally invasive hemodynamic monitoring for the intensivist: current and emerging technology. *Crit Care Med* 2002;30(10):2338-45. [PMID: 12394944]
272. Marik PE. Pulmonary artery catheterization and esophageal doppler monitoring in the ICU. *Chest* 1999;116(4):1085-91. [PMID: 10531176]
273. Gunn SR, Pinsky MR. Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(3):212-7. [PMID: 11436530]
274. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121(6):2000-8. [PMID: 12065368]
275. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238(5):641-8. [PMID: 14578723]
276. Arief AI. Fatal postoperative pulmonary edema. Pathogenesis and literature review. *Chest* 1999;115(5):1371-7. [PMID: 10334155]
277. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, et al. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med* 1990;18(7):728-33. [PMID: 2364713]
278. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999;27(7):1369-77. [PMID: 10446833]
279. Funk W, Baldinger V. Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology* 1995;82(4):975-82. [PMID: 7717571]
280. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28(8):2729-32. [PMID: 10966242]
281. Vincent JL, De Backer D. Inotrope/vasopressor support in sepsis-induced organ hypoperfusion. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22(1):61-73. [EMBASE: 2001092937]
282. Grocott MPW, Hamilton MA. Resuscitation fluids. *Vox Sang* 2002;82(1):1-8. [PMID: 11856460]
283. Healey MA, Davis RE, Liu FC, et al. Lactated Ringer's is superior to normal saline in a model of massive hemorrhage and resuscitation. *J Trauma* 1998;45(5):894-9. [PMID: 9820700]
284. Childs C, Renshaw A, Dunn KW, Davenport PJ. The acute febrile response to burn injury in children may be modified by the type of intravenous fluid used during resuscitation—observations using fresh frozen plasma (FFP) or Hartmann's solution. *Burns* 2001;27(4):386-8. [PMID: 11348750]
285. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma* 2001;50(2):367-83. [PMID: 11242309]
286. Qureshi AI, Suarez JL. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000;28(9):3301-13. [PMID: 11008996]
287. Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, et al. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Surgery* 1997;122(3):609-16. [PMID: 9308620]
288. Roberts JS, Bratton SL. Colloid volume expanders. Problems, pitfalls and possibilities. *Drugs* 1998;55(5):621-30. [PMID: 9585860]
289. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25(3):258-68. [PMID: 10229159]
290. Boldt J, Heesen M, Welters J. Does the type of volume therapy influence endothelial-related coagulation in the critically ill? *Br J Anaesth* 1995;75(6):740-6. [PMID: 8672323]
291. Gan TJ, Bennett-Guerrero E, Phillips-Bute B, et al. Hextend® Study Group. Hextend®, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. *Anesth Analg* 1999;88(5):992-8. [PMID: 10320157]
292. Waxman K, Holness R, Tominaga G, et al. Hemodynamic and oxygen transport effects of pentastarch in burn resuscitation. *Ann Surg* 1989;209(3):341-5. [PMID: 2466449]
293. Rackow EC, Mecher C, Astiz ME, et al. Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1989;17(5):394-8. [PMID: 2468447]

294. Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, Vogt NH. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery: a randomised, double-blind study. *Drugs R D* 2004;5(1):1-9. [PMID: 14725484]
295. Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, et al. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003;96(5):1453-9. [PMID: 12707149]
296. Van Der Linden PJ, De Hert SG, Daper A, et al. 3.5% urea-linked gelatin is as effective as 6% HES 200/0.5 for volume management in cardiac surgery patients. *Can J Anaesth* 2004;51(3):236-41. [PMID: 15010405]
297. Karoutsos S, Nathan N, Lahrini A, et al. Thrombelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. *Br J Anaesth* 1999;82(2):175-7. [PMID: 10364989]
298. Beards SC, Watt T, Edwards JD, et al. Comparison of the hemodynamic and oxygen transport responses to modified fluid gelatin and hetastarch in critically ill patients: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1994;22(4):600-5. [PMID: 7511494]
299. Ngo NT, Cao PXT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):204-13. [PMID: 11170909]
300. Spahn DR, Kocian R. The place of artificial oxygen carriers in reducing allogeneic blood transfusions and augmenting tissue oxygenation. *Can J Anaesth* 2003;50(6 Suppl):S41-7. [PMID: 14629052]
301. Gannon CJ, Napolitano LM. Severe anemia after gastrointestinal hemorrhage in a Jehovah's Witness: new treatment strategies. *Crit Care Med* 2002;30(8):1893-5. [PMID: 12163811]
302. Cothren C, Moore EE, Offner PJ, et al. Blood substitute and erythropoietin therapy in a severely injured Jehovah's Witness [letter]. *N Engl J Med* 2002;346(14):1097-8. [PMID: 11932486]
303. Boldt J. Volume therapy in the intensive care patient—we are still confused, but ... *Intensive Care Med* 2000;26(9):1181-92. [PMID: 11089741]
304. Deroy R. Crystalloids or colloids for fluid resuscitation – is that the question? *Curr Anaesth Crit Care* 2000;11(1):20-6. [EMBASE: 2000221745]
305. Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27(1):200-10. [PMID: 9934917]
306. Mehta RL, Clark WC, Schetz M. Techniques for assessing and achieving fluid balance in acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(6):535-43. [PMID: 12454538]
307. Wettstein R, Tsai AG, Emi D, et al. Improving microcirculation is more effective than substitution of red blood cells to correct metabolic disorder in experimental hemorrhagic shock. *Shock* 2004;21(3):235-40. [PMID: 14770036]
308. Tsai AG, Intaglietta M. High viscosity plasma expanders: volume restitution fluids for lowering the transfusion trigger. *Biorheology* 2001;38(2-3):229-37. [PMID: 11381177]
309. Ng KFJ, Lam CCK, Chan LC. In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2002;88(4):475-80. [PMID: 12066721]
310. Boldt J, Haisch G, Suttner S, et al. Are lactated Ringer's solution and normal saline solution equal with regard to coagulation? *Anesth Analg* 2002;94(2):378-84. [PMID: 11812703]
311. Ruttman TG, James MFM, Finlayson J. Effects on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral vascular surgery. *Br J Anaesth* 2002;89(2):226-30. [PMID: 12378657]
312. Knutson JE, Deering JA, Hall FW, et al. Does intraoperative hetastarch administration increase blood loss and transfusion requirements after cardiac surgery? *Anesth Analg* 2000;90(4):801-7. [PMID: 10735779]
313. Treib J, Haass A, Pindur G, et al. Avoiding an impairment of factor VIII:C by using hydroxyethyl starch with a low in vivo molecular weight [letter]. *Anesth Analg* 1997;84(6):1391. [PMID: 9174332]
314. Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997;78(3):974-83. [PMID: 9308738]
315. Boldt J, Müller M, Heesen M, et al. Influence of different volume therapies on platelet function in the critically ill. *Intensive Care Med* 1996;22(10):1075-81. [PMID: 8923073]
316. Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC. A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion* 2002;42(1):27-36. [PMID: 11896309]
317. Franz A, Braunlich P, Gamsjäger T, et al. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg* 2001;92(6):1402-7. [PMID: 11375812]
318. Jamnicki M, Bombelli T, Seifert B, et al. Low- and medium-molecular-weight hydroxyethyl starches: comparison of their effect on blood coagulation. *Anesthesiology* 2000;93(5):1231-7. [PMID: 11046211]
319. Treib J, Haass A, Pindur G, et al. All medium starches are not the same: influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrheologic conditions, and coagulation. *Transfusion* 1996;36(5):450-5. [PMID: 8693511]
320. Nearman HS, Herman ML. Toxic effects of colloids in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1991;7(3):713-23. [PMID: 1713807]
321. Conroy JM, Fishman RL, Reeves ST, et al. The effects of desmopressin and 6% hydroxyethyl starch on factor VIII:C. *Anesth Analg* 1996;83(4):804-7. [PMID: 8831325]
322. Flordal PA, Ljungström KG, Svensson J. Desmopressin reverses effects of dextran on von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1989;61(3):541. [PMID: 2477910]
323. Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;93(2):405-9. [PMID: 11473870]
324. Asfar P, Kerkeni N, Labadie F, et al. Assessment of hemodynamic and gastric mucosal acidosis with modified fluid gelatin versus 6% hydroxyethyl starch: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 2000;26(9):1282-7. [PMID: 11089754]
325. Boldt J, Müller M, Mentges D, et al. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med* 1998;24(1):28-36. [PMID: 9503219]
326. Boldt J, Mueller M, Menges T, et al. Influence of different volume therapy regimens on regulators of the circulation in the critically ill. *Br J Anaesth* 1996;77(4):480-7. [PMID: 8942332]
327. Boldt J, Heesen M, Müller M, et al. The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg* 1996;83(2):254-61. [PMID: 8694302]
328. Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995;155(4):373-9. [PMID: 7848020]
329. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, et al. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001;93(4):817-22. [PMID: 11574339]
330. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, et al. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001;93(4):811-6. [PMID: 11574338]
331. Takli A, Eti Z, İmrek P, Gögüş FY. Early postoperative respiratory acidosis after large intravascular volume infusion of lactated Ringer's solution during major spine surgery. *Anesth Analg* 2002;95(2):294-8. [PMID: 12145036]
332. Boldt J, Priebe HJ. Intravascular volume replacement therapy with synthetic colloids: is there an influence on renal function? *Anesth Analg* 2003;96(2):376-82. [PMID: 12538180]
333. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357(9260):911-6. [PMID: 11289347]
334. Dehne MG, Mühling J, Sablotzki A, et al. Hydroxyethyl starch (HES) does not directly affect renal function in patients with no prior renal impairment. *J Clin Anesth* 2001;13(2):103-11. [PMID: 11331169]
335. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247-56. [PMID: 15163774]
336. Sheridan RL, Prellack K, Cunningham JJ. Physiologic hypoalbuminemia is well tolerated by severely burned children. *J Trauma* 1997;43(3):448-52. [PMID: 9314306]
337. Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, et al. Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. *J Trauma* 1995;39(1):67-74. [PMID: 7636912]
338. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002;30(8):1686-92. [PMID: 12163777]
339. Howell PJ, Bamber PA. Severe acute anaemia in a Jehovah's Witness. Survival without blood transfusion. *Anaesthesia* 1987;42(1):44-8. [PMID: 3548474]
340. Meier J, Kemming G, Kisch-Wedel H, et al. Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology* 2004;100(1):70-6. [PMID: 14695726]
341. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, et al. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology* 2002;96(4):871-7. [PMID: 11964594]
342. Menzel M, Doppenberg EMR, Zauner A, et al. Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J Neurosurg* 1999;91(1):1-10. [PMID: 10389873]
343. Chaney MA, Aasen MK. Severe acute normovolemic hemodilution and survival [letter]. *Anesth Analg* 1993;76(6):1371-2. [PMID: 8498684]
344. Brimacombe J, Skippen P, Talbutt P. Acute anaemia to a haemoglobin of 14 g/l with survival. *Anaesth Intensive Care* 1991;19(4):581-3. [PMID: 1750645]
345. Yalavatti GS, DeBacker D, Vincent JL. Assessment of cardiac index in anemic patients. *Chest* 2000;118(3):782-7. [PMID: 10988203]
346. Anonymous. Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent. Société de réanimation de langue française. The American Thoracic Society. European Society of Intensive Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5):1573-8. [PMID: 8912783]
347. Neff TA, Stocker R, Wight E, Spahn DR. Extreme intraoperative blood loss and hemodilution in a Jehovah's Witness: new aspects in postoperative management. *Anesthesiology* 1999;91(6):1949-51. [PMID: 10598641]
348. Capellier G, Beuret P, Clement G, et al. Oxygen tolerance in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1998;24(5):422-8. [PMID: 9660255]
349. Johannigman JA, Davis K Jr, Miller SL, et al. Prone positioning and inhaled nitric oxide: synergistic therapies for acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2001;50(4):589-96. [PMID: 11318005]
350. Kornecki A, Frndova H, Coates AL, Shemie SD. A randomized trial of prolonged prone positioning in children with acute respiratory failure. *Chest* 2001;119(1):211-8. [PMID: 11157606]
351. Musgrange MA, Fingland R, Gomez M, et al. The use of inhaled nitric oxide as adjuvant therapy in patients with burn injuries and respiratory failure. *J Burn Care Rehabil* 2000;21(6):551-7. [PMID: 11194810]
352. De Wet CJ, Affleck DG, Jacobsohn E, et al. Inhaled prostacyclin is safe, effective, and affordable in patients with pulmonary hypertension, right heart dysfunction, and refractory hypoxemia after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(4):1058-67. [PMID: 15052203]
353. Barnett CC, Moore FA, Moore EE, et al. Tracheal gas insufflation is a useful adjunct in permissive hypercapnic management of acute respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1996;172(5):518-22. [PMID: 8942556]
354. Walrath D, Gunther A, Ghofrani HA, et al. Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe adult respiratory distress syndrome and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(1):57-62. [PMID: 8680699]
355. Cartotto R, Ellis S, Gomez M, et al. High frequency oscillatory ventilation in burn patients with the acute respiratory distress syndrome. *Burns* 2004;30(5):453-63. [PMID: 15225911]
356. Varkul MD, Stewart TE, Lapinsky SE, et al. Successful use of combined high-frequency oscillatory ventilation, inhaled nitric oxide, and prone positioning in the acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2001;95(3):797-9. [PMID: 11575558]
357. Samama CM, Diaby M, Fellahi JL, et al. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83(1):56-65. [PMID: 7605019]
358. Greensmith JE. Hyperbaric oxygen reverses organ dysfunction in severe anemia. *Anesthesiology* 2000;93(4):1149-52. [PMID: 11020776]
359. McLoughlin PL, Cope TM, Harrison JC. Hyperbaric oxygen therapy in the management of severe acute anaemia in a Jehovah's Witness. *Anaesthesia* 1999;54(9):891-5. [PMID: 10460565]
360. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996;334(25):1642-8. [PMID: 8628361]
361. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA* 1990;263(16):2216-20. [PMID: 2181162]
362. Hart GB, Lennon PA, Strauss MB. Hyperbaric oxygen in exceptional acute blood-loss anemia. *J Hyperb Med* 1987;2(4):205-10. [ISSN: 0884-1225]
363. Cope T, Harrison J. The use of hyperbaric oxygen in the management of severe anaemia in a Jehovah's Witness [letter]. *Anaesthesia* 2000;55(3):293-4. [PMID: 10744564]
364. Hart GB. HBO and exceptional blood loss anemia. In: Kinderwall EP, editor. *Hyperbaric Medicine Practice*. Flagstaff, Arizona: Best Publishing; 1995. p. 518-24. [ISBN: 0-941332-29-2]
365. Hendricks PL, Hall DA, Hunter WL Jr, Haley PJ. Extension of pulmonary O2 tolerance in man at 2 ATA by intermittent O2 exposure. *J Appl Physiol* 1977;42(4):593-9. [PMID: 863821]
366. Plafki C, Peters P, Almeling M, et al. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med* 2000;71(2):119-24. [PMID: 10685584]
367. Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB, Crystal RG. Pulmonary oxygen toxicity. Early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. *N Engl J Med* 1983;309(15):878-83. [PMID: 6888481]

Minimização do consumo de oxigênio

368. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30(1):119-41. [PMID: 11902253]
369. Liu LL, Gropper MA. Postoperative analgesia and sedation in the adult intensive care unit: a guide to drug selection. *Drugs* 2003;63(8):755-67. [PMID: 12662124]
370. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):708-15. [PMID: 12598213]
371. Citerio G, Cormio M. Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice. *Curr Opin Crit Care* 2003;9(2):120-6. [PMID: 12657974]
372. Burns AM, Shelly MP, Park GR. The use of sedative agents in critically ill patients. *Drugs* 1992;43(4):507-15. [PMID: 1377117]
373. Beyens T. Management of profound postoperative anemia in a Jehovah's Witness [letter]. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12(1):130. [PMID: 9509374]
374. Collins SL, Timberlake GA. Severe anemia in the Jehovah's Witness: case report and discussion. *Am J Crit Care* 1993;2(3):256-9. [PMID: 8364678]
375. Mann MC, Votto J, Kambe J, McNamee MJ. Management of the severely anemic patient who refuses transfusion: lessons learned during the care of a Jehovah's Witness. *Ann Intern Med* 1992;117(12):1042-8. [PMID: 1370705]
376. Van der Linden P, Schmartz D, Gilbert E, et al. Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. *Crit Care Med* 2000;28(7):2492-9. [PMID: 10921584]
377. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30(1):142-56. [PMID: 11902255]
378. Gehr LC, Sessler CN. Neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22(2):175-88. [EMBASE: 2001280617]
379. Nearman HS, Eckhauser ML. Postoperative management of a severely anemic Jehovah's Witness. *Crit Care Med* 1983;11(2):142-3. [PMID: 6822078]
380. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002;96(2):467-84. [PMID: 11818783]
381. Marik PE, Kaufman D. The effects of neuromuscular paralysis on systemic and splanchnic oxygen utilization in mechanically ventilated patients. *Chest* 1996;109(4):1038-42. [PMID: 8635328]
382. Marik PE. Fever in the ICU. *Chest* 2000;117(3):855-69. [PMID: 10713016]
383. Akingbola OA, Custer JR, Bunchman TE, Sedman AB. Management of severe anemia without transfusion in a pediatric Jehovah's Witness patient. *Crit Care Med* 1994;22(3):524-8. [PMID: 8125005]
384. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003;31(7):2041-51. [PMID: 12847402]
385. Holzer M, Cerchiari E, Martens P, et al. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346(8):549-56. [PMID: 11856793]
386. Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, et al. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 2002;28(11):1563-73. [PMID: 12415442]

Otimização da eritropose

387. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(22):2827-35. [PMID: 12472324]
388. Koenig HM, Levine EA, Resnick DJ, Meyer WJ. Use of recombinant human erythropoietin in a Jehovah's Witness. *J Clin Anesth* 1993;5(3):244-7. [PMID: 8318245]
389. Kornowski R, Schwartz D, Jaffe A, et al. Erythropoietin therapy obviates the need for recurrent transfusions in a patient with severe hemolysis due to prosthetic valves. *Chest* 1992;102(1):315-6. [PMID: 1623782]
390. Kraus P, Lipman J. Erythropoietin in a patient following multiple trauma. *Anaesthesia* 1992;47(11):962-4. [PMID: 1466437]
391. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 1997;89(12):4248-67. [PMID: 9192747]
392. Walton T, Macon EJ. Erythropoietin use in a Jehovah's Witness patient [letter]. *Ann Pharmacother* 2002;36(4):729-30. [PMID: 11936087]
393. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27(11):2346-50. [PMID: 10579246]
394. Eckardt KU. Anaemia of critical illness—implications for understanding and treating rHuEPO resistance. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 5:48-55. [PMID: 12091608]
395. Lambertini D, Catalano C, Fabbian F, et al. Increasing erythropoietin dose overcomes inadequate erythropoietin response secondary to cardiac hemolysis [letter]. *Nephron* 2000;85(4):358-9. [PMID: 10940751]
396. Nordström D, Lindroth Y, Marsal L, et al. Availability of iron and degree of inflammation modifies the response to recombinant human erythropoietin when treating anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1997;17(2):67-73. [PMID: 9266623]
397. Wolff M, Fandrey J, Hirner A, Jellmann W. Perioperative use of recombinant human erythropoietin in patients refusing blood transfusions. Pathophysiological considerations based on 5 cases. *Eur J Haematol* 1997;58(3):154-9. [PMID: 9150708]
398. Strachan J, Fleming L, Dick J, et al. Poor response to erythropoietin [letter]. *BMJ* 1995;311(7005):633. [PMID: 7663282]
399. Johnson CS, Cook CA, Furmanski P. In vivo suppression of erythropoiesis by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha): reversal with exogenous erythropoietin (EPO). *Exp Hematol* 1990;18(2):109-13. [PMID: 2303102]
400. Hashem B, Dillard TA. A 44-year-old Jehovah's Witness with life-threatening anemia from uterine bleeding. *Chest* 2004;125(3):1151-4. [PMID: 15006982]
401. Gabriel A, Kozek S, Chiari A, et al. High-dose recombinant human erythropoietin stimulates reticulocyte production in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *J Trauma* 1998;44(2):361-7. [PMID: 9498512]
402. Major A, Mathez-Loic F, Rohling R, et al. The effect of intravenous iron on the reticulocyte response to recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1997;98(2):292-4. [PMID: 9266922]

403. McMorrow J, Farmer S, Towler S, et al. 'Haemoglobin of 2—what do we do?' Optimising perioperative care of severely anaemic patients who decline blood products, with an emphasis on anaemia prevention [abstract]. 34th Annual Meeting of the Australasian Society of Blood Transfusion; 2000 July 25-28; Perth, Australia. *Transfus Med* 2001;11(3):231. [ISSN: 0958-7578]
404. Shimpō H, Mizumoto T, Onoda K, et al. Erythropoietin in pediatric cardiac surgery: clinical efficacy and effective dose. *Chest* 1997;111(6):1565-70. [PMID: 9187175]
405. Fleming RYD, Herndon DN, Vaidya S, et al. The effect of erythropoietin in normal healthy volunteers and pediatric patients with burn injuries. *Surgery* 1992;112(2):424-32. [PMID: 1641779]
406. Niemeyer CM, Baumgarten E, Holdack J, et al. Treatment trial with recombinant human erythropoietin in children with congenital hypoplastic anemia. *Contrib Nephrol* 1991;88:276-80. [PMID: 2040190]
407. Hori WH. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 Suppl 2:50-60. [PMID: 10334668]
408. Gaughan WJ, Liss KA, Dunn SR, et al. A 6-month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;30(4):495-500. [PMID: 9328363]
409. Ballal SH, Domoto DT, Polack DC, et al. Androgens potentiate the effects of erythropoietin in the treatment of anemia of end-stage disease. *Am J Kidney Dis* 1991;17(1):29-33. [PMID: 1986567]
410. Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The use of androgens in anaemia resistant to erythropoietin and i.v. iron in patients with heart and renal failure [letter]. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(4):1021. [PMID: 15031380]
411. Atabek U, Alvarez R, Pello MJ, et al. Erythropoietin accelerates hematocrit recovery in post-surgical anemia. *Am Surg* 1995;61(1):74-7. [PMID: 7832387]
412. DeMeester SR, Marsh EE, Gerkin TM, Rodriguez JL. Immediate use of recombinant erythropoietin in a Jehovah's Witness following major blunt trauma. *Contemp Surg* 1994;45(4):228-32. [ISSN: 0045-8341]
413. Busuttil D, Coppelstone A. Management of blood loss in Jehovah's Witnesses. *BMJ* 1995;311(7013):1115-6. [PMID: 7580701]
414. von Bormann B, Weiler J, Aulich S. Acute treatment with recombinant erythropoietin in patients with pre- and postoperative anemia: a clinical report. *Clin Investig* 1994;72(6 Suppl):S31-5. [EMBASE: 1994207176]
415. Koestner JA, Nelson LD, Morris JA Jr, Safcsak K. Use of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in a Jehovah's Witness refusing transfusion of blood products: case report. *J Trauma* 1990;30(11):1406-8. [PMID: 2231810]
416. Brahm M. Subcutaneous treatment with recombinant human erythropoietin—the influence of injection frequency and skin-fold thickness. *Scan J Urol Nephrol* 1999;33(3):192-6. [PMID: 10452296]
417. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998;339(9):578-83. [PMID: 9718376]
418. Barlows TG, Deitz MD, Ego AB. Use of erythropoietin following emergent surgery in a Jehovah's Witness. *J Pharm Pract* 1998;11(1):72-5. [EMBASE: 1999091137]
419. Nguyen Ba V, Bota DP, Melot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31(2):406-10. [PMID: 12576944]
420. Hobisch-Hagen P, Wiedermann F, Mayr A, et al. Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients. *Crit Care Med* 2001;29(4):743-7. [PMID: 11373460]
421. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997;23(2):159-62. [PMID: 9069000]
422. Krafte-Jacobs B, Levettown ML, Bray GL, et al. Erythropoietin response to critical illness. *Crit Care Med* 1994;22(5):821-6. [PMID: 8181291]
423. Corwin HL, Fratelli M, Brines M, et al. Anemia of the critically ill: "acute" anemia of chronic disease. *Crit Care Med* 2000;28(8):3098-9. [PMID: 10966311]
424. Gaspy J, Demetri G, Cremieux P. Does baseline endogenous erythropoietin level impact hemoglobin (Hb) response to r-HuEPO in cancer patients? [abstract]. *Blood* 1999;94(10 Pt 2):15b. [ISBN: 0006-4971]
425. Birgegård G, Sandhagen B. Erythropoietin treatment can increase 2,3-diphosphoglycerate levels in red blood cells. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61(5):337-40. [PMID: 11569479]
426. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood* 2000;95(9):2983-9. [PMID: 10779449]
427. Loo M, Beguin Y. The effect of recombinant human erythropoietin on platelet counts is strongly modulated by the adequacy of iron supply. *Blood* 1999;93(10):3286-93. [PMID: 10233880]
428. Beguin Y, Loo M, R'Zik S, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on platelets in patients with anemia of renal failure: correlation of platelet count with erythropoietic activity and iron parameters. *Eur J Haematol* 1994;53(5):265-70. [PMID: 7813706]
429. Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 7:25-8. [PMID: 11590253]
430. Ifudu O. Patient characteristics determining rHuEPO dose requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 5:38-41. [PMID: 12091606]
431. Sirén AL, Fratelli M, Brines M, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(7):4044-9. [PMID: 11259643]
432. Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J, et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest* 2003;112(7):999-1007. [PMID: 14523037]
433. Vesey DA, Cheung C, Pat B, et al. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(2):348-55. [PMID: 14736958]
434. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. *N Engl J Med* 2004;351(14):1403-8. [PMID: 15459301]
435. van Iperen CE, Gaillard CAJM, Kraaijenhagen RJ, et al. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28(8):2773-8. [PMID: 10966249]
436. Lapointe M. Iron supplementation in the intensive care unit: when, how much, and by what route? *Crit Care* 2004;8 Suppl 2:S37-41. [PMID: 15196322]
437. Breyman C, Richter C, Huttner C, et al. Effectiveness of recombinant erythropoietin and iron sucrose vs. iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunted erythropoiesis. *Eur J Clin Invest* 2000;30(2):154-61. [PMID: 10651841]
438. Darveau M, Denault AY, Blais N, Notebaert É. Bench-to-bedside review: iron metabolism in critically ill patients. *Crit Care* 2004;8(5):356-62. [PMID: 15469598]

439. Kunz J, Mähr R. Management of severe blood loss after tumor resection in a Jehovah's Witness. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1995;35(1):34-7. [PMID: 7727972]
 440. Madura JA. Use of erythropoietin and parenteral iron dextran in a severely anemic Jehovah's Witness with colon cancer. *Arch Surg* 1993;128(10):1168-70. [PMID: 8215878]
 441. Fishbane S. Review of issues relating to iron and infection. *Am J Kidney Dis* 1999;34(4 Suppl 2):S47-52. [PMID: 10516376]
 442. Cavill I. Intravenous iron as adjuvant therapy: a two-edged sword? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 8:viii24-8. [PMID: 14607997]
 443. Patteril MV, Davey-Quinn AP, Gedney JA, et al. Functional iron deficiency, infection and systemic inflammatory response syndrome in critical illness. *Anaesth Intensive Care* 2001;29(5):473-8. [PMID: 11669426]
 444. Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2000;36(1):88-97. [PMID: 10873877]
 445. Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000;13(6):381-4. [PMID: 11130261]
 446. Monaghan MS, Glasco G, St. John G, et al. Safe administration of iron dextran to a patient who reacted to the test dose. *South Med J* 1994;87(10):1010-2. [PMID: 7939912]
 447. Biesma DH, Van de Wiel A, Beguin Y, et al. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest* 1995;25(6):383-9. [Erratum in: *Eur J Clin Invest* 1995;25(11):885-6.] [PMID: 7656915]
 448. van Iperen CE, Marx JJM, van de Wiel A. Postoperative iron utilisation and ferrokinetics [abstract]. *Neth J Med* 2001;58(5 Suppl 1):A14. [ISSN: 0300-2977]
 449. Barton JC, Barton EH, Bertoli LF, et al. Intravenous iron dextran therapy in patients with iron deficiency and normal renal function who failed to respond to or did not tolerate oral iron supplementation. *Am J Med* 2000;109(1):27-32. [PMID: 10936475]
 450. Auerbach M, Witt D, Toler W, et al. Clinical use of the total dose intravenous infusion of iron dextran. *J Lab Clin Med* 1988;111(5):566-70. [PMID: 3361236]
 451. Mays T, Mays T. Intravenous iron-dextran therapy in the treatment of anemia occurring in surgical, gynecologic and obstetric patients. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143(3):381-4. [PMID: 959957]
 452. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001;16(1):36-41. [PMID: 11230723]
 453. Zachee P, Chew SL, Daelemans R, Lins RL. Erythropoietin resistance due to vitamin B12 deficiency. *Am J Nephrol* 1992;12(3):188-91. [PMID: 1415379]
 454. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, et al. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001;29(2):242-8. [PMID: 11246300]
 455. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001;29(12):2264-70. [PMID: 11801821]
 456. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354(9193):1851-8. [PMID: 10584721]
 457. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 1998;280(23):2013-9. [PMID: 9863853]
 458. Dudrick SJ, O'Donnell JJ, Raleigh DP, et al. Rapid restoration of red blood cell mass in severely anemic surgical patients who refuse transfusion. *Arch Surg* 1985;120(6):721-7. [PMID: 3924007]
- Tolerância à anemia**
459. Tuman KJ. Tissue oxygen delivery: the physiology of anemia. *Anesthesiol Clin North Am* 1990;8(3):451-69. [EMBASE: 1990303631]
 460. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999;39(10):1070-7. [PMID: 10532600]
 461. Bush RL, Pevac WC, Holcroft JW. A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *Am J Surg* 1997;174(2):143-8. [PMID: 9293831]
 462. Johnson RG, Thurer RL, Kruskal MS, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104(2):307-14. [PMID: 1495291]
 463. Dupuis JF, Nguyen DT. Anesthetic management of the patient who refuses blood transfusions. *Int Anesthesiol Clin* 1998;36(3):117-31. [PMID: 10812420]
 464. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340(6):409-17. [Erratum in: *N Engl J Med* 1999;340(13):1056.] [PMID: 9971864]
 465. Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, et al. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit Care Med* 2004;32(2):364-71. [PMID: 14758149]
 466. Spiess BD, Ley C, Body SC, et al. The Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(3):460-7. [PMID: 9731788]
 467. Spiess BD. Transfusion and outcome in heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;74(4):986-7. [PMID: 12400732]
 468. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, et al. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J Trauma* 1982;22(9):741-6. [PMID: 7120526]
 469. Robbins JM, Keating K, Orlando R III, Yeston NS. Effects of blood transfusion on oxygen delivery and consumption in critically ill surgical patients. *Contemp Surg* 1993;43(5):281-5. [ISSN: 0045-8341]
 470. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29(2):227-34. [PMID: 11246298]
 471. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53. [PMID: 10639539]
 472. Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, et al. Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth Analg* 2000;90(6):1257-61. [PMID: 10825304]
 473. Khot UN, Novaro GM, Popovitz ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;348(18):1756-63. [PMID: 12724481]
 474. Spencer FA, Allogrone J, Goldberg RJ, et al, for the GRACE Investigators. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med* 2004;140(11):857-66. [PMID: 15172899]
 475. Bosenberg C, Royston D. Protect the heart in the intensive care unit—but how? *Curr Opin Crit Care* 2002;8(5):417-20. [PMID: 12357109]
 476. Shapiro MJ, Gettinger A, Corwin HL, et al. Anemia and blood transfusion in trauma patients admitted to the intensive care unit. *J Trauma* 2003;55(2):269-74. [PMID: 12913636]
 477. Crosby E, Ferguson D, Hume HA, et al. Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *CMAJ* 1997;156(11 Suppl):S1-24. [ISI: XC079]
 478. Audet AM, Goodenough LT. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1992;116(5):403-6. [PMID: 1472172]
 479. Sittig KM, Deitch EA. Blood transfusions: for the thermally injured or for the doctor? *J Trauma* 1994;36(3):369-72. [PMID: 8145318]
 480. Fortune JB, Feustel PJ, Saifi J, et al. Influence of hematocrit on cardiopulmonary function after acute hemorrhage. *J Trauma* 1987;27(3):243-9. [PMID: 3560265]
 481. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂-kg⁻¹-min⁻¹. *Anesthesiology* 2000;92(2):407-13. [PMID: 10691227]
 482. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;279(3):217-21. [PMID: 9438742]
 483. Hopf HW, Viele M, Watson JJ, et al. Subcutaneous perfusion and oxygen during acute severe isovolemic hemodilution in healthy volunteers. *Arch Surg* 2000;135(12):1443-9. [PMID: 11115350]
 484. McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, et al. Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. *Anesth Analg* 1996;83(3):459-65. [PMID: 8780263]
 485. Mathru M, Kleinman B, Blakeman B, et al. Myocardial metabolism and adaptation during extreme hemodilution in humans after coronary revascularization. *Crit Care Med* 1992;20(10):1420-5. [PMID: 1395663]
 486. Stehling LC, Doherty DC, Faust RJ, et al. Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996;84(3):732-47. [PMID: 8659805]
 487. Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfus Apheresis Sci* 2004;31(1):55-66. [PMID: 15294196]
 488. Napolitano LM. Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. *Crit Care* 2004;8 Suppl 2:S1-8. [PMID: 15196313]
 489. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292(13):1555-62. [PMID: 15467057]
 490. Timmouth A, Chin-Yee I. The clinical consequences of the red cell storage lesion. *Transfus Med Rev* 2001;15(2):91-107. [PMID: 11309731]
 491. Berezina TL, Zaets SB, Morgan C, et al. Influence of storage on red blood cell rheological properties. *J Surg Res* 2002;102(1):6-12. [PMID: 11792145]
 492. Riquelme BD, Foresto PG, Valverde JR, Rasia JR. Alterations to complex viscoelasticity of erythrocytes during storage. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000;22(3):181-8. [PMID: 10976711]
 493. Hovav T, Yedgar S, Manny N, Barshtein G. Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. *Transfusion* 1999;39(3):277-81. [PMID: 10204590]
 494. Simchon S, Jan KM, Chien S. Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow. *Am J Physiol* 1987;253(4 Pt 2):H898-903. [PMID: 3661739]
 495. Hébert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. *CMAJ* 1997;156(11 Suppl):S27-40. [ISI: XC077]
 496. Högman CF, Meryman HT. Storage parameters affecting red blood cell survival and function after transfusion. *Transfus Med Rev* 1999;13(4):275-96. [PMID: 10553271]
 497. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH. CRIT Study Group. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: a potential link? *Crit Care Med* 2004;32(3):666-674. [PMID: 15090945]
 498. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, et al. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30(10):2249-54. [PMID: 12394952]
 499. Offner PJ, Moore EE, Biffi WL, et al. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg* 2002;137(6):711-7. [PMID: 12049543]
 500. Chang H, Hall GA, Geerts WH, et al. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection. *Vox Sang* 2000;78(1):13-8. [PMID: 10729806]
 501. Vamvakas EC, Carven JH. Allogeneic blood transfusion, hospital charges, and length of hospitalization: a study of 487 consecutive patients undergoing colorectal cancer resection. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(2):145-51. [PMID: 9499357]
 502. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004;32(1):39-52. [PMID: 14707558]
 503. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, et al. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 2003;54(5):898-907. [PMID: 12777902]
 504. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288(12):1499-507. [PMID: 12243637]
 505. Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM. Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can J Anaesth* 1997;44(12):1256-61. [PMID: 9429042]
 506. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997;132(6):620-5. [PMID: 9197854]
 507. Hébert PC, Blajchman MA, Cook DJ, et al. The Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest* 2001;119(6):1850-7. [PMID: 11399714]
 508. Fransen E, Maessen J, Dentener M, et al. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999;116(5):1233-9. [PMID: 10559080]
 509. Chmell MJ, Schwartz HS. Analysis of variables affecting wound healing after musculoskeletal sarcoma resections. *J Surg Oncol* 1996;61(3):185-9. [PMID: 8637204]
 510. Voelkel NF. Hidden inflammatory potential of the red blood cell. *Crit Care Med* 2000;28(6):2149-50. [PMID: 10890688]
 511. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, et al. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002;287(15):1968-71. [PMID: 11960539]
 512. Williamson LM, Lowe S, Love EM, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ* 1999;319(7201):16-9. [PMID: 10390452]