UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MARCO AURÉLIO BELOTO DE SOUZA

**Efeito da hemodiluição normovolêmica aguda na
coagulação sanguínea: comparação entre testes colhidos de
um modelo *in vivo* e de um modelo *in vitro***

Ribeirão Preto – SP

2010

MARCO AURÉLIO BELOTO DE SOUZA

**Efeito da hemodiluição normovolêmica aguda na
coagulação sanguínea: comparação entre testes colhidos de
um modelo *in vivo* e de um modelo *in vitro***

Tese de Doutorado apresentada à
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
para obtenção do título de Doutor em
Ciências Médicas.

Área de concentração: Ciências da Saúde
aplicadas ao aparelho locomotor.

Opção: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Luís Vicente Garcia

Ribeirão Preto – SP

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Souza, Marco Aurélio Beloto

Efeito da hemodiluição normovolemica aguda na coagulação sanguínea: comparação entre os testes colhidos de um modelo *in vivo* e de um modelo *in vitro*. Ribeirão Preto, 2010.

96 p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Ciências da Saúde aplicadas ao aparelho locomotor. Opção: Anestesiologia.

Orientador: Garcia, Luís Vicente.

1. hemodiluição normovolêmica aguda.
2. coagulação.
3. testes de coagulação.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Marco Aurélio Beloto de Souza

Efeito da hemodiluição normovolêmica aguda na coagulação sanguínea: comparação entre testes colhidos de um modelo *in vivo* e de um modelo *in vitro*.

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências da Saúde aplicadas ao aparelho locomotor.

Opção: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Luis Vicente Garcia

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À minha esposa Rosiane

Companheira que esteve comigo durante toda a realização desse trabalho e que soube compreender minhas fraquezas e inseguranças, principalmente nos períodos em que tive de me ausentar. Além do mais teve que se desdobrar nas tarefas do cotidiano para poder manter a harmonia do lar.

Às minhas filhas Mariana e Rafaela

Pessoas que mudaram minha vida definitivamente e que com seus sorrisos lindos e suas brincadeiras, me estimularam, de uma forma muito especial a concluir essa Tese.

Aos meus pais

Que desde sempre me ensinaram o valor das pessoas e dos princípios éticos e morais de caráter e honestidade dos quais jamais me afastei.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial ao meu orientador, Professor Doutor Luis Vicente Garcia, pela disposição em aceitar o desafio de orientar-me nesse estudo. Por sua amizade e, sobretudo pela compreensão e paciência nas mudanças que ocorreram na minha vida durante esse período e pelas palavras de apoio que transcenderam à Tese e muito me auxiliaram na vida profissional.

À Professora Doutora Andréa Aparecida Garcia, Hematologista responsável pelo Laboratório de Hemostasia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pela colaboração na elaboração dos exames realizados nessa Tese.

Às técnicas do Laboratório de Hemostasia, Márcia Sueli Baggio, Alessandra Borelli Furlaneto Alvarenga e Diva Marina Hodniki, pela disposição, carinho e por toda a ajuda na realização dos exames solicitados.

Aos colegas da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Marília, pela cobertura nas atividades durante minha ausência para realização dessa Tese.

A Casa de Hóspedes do Campus de Ribeirão Preto e a todos os seus funcionários, em especial à Shirlene Marciano Ingisa, coordenadora da Casa, pela disposição no atendimento, mesmo para as solicitações de última hora.

Às secretárias do Serviço de Anestesiologia Silvia Caçador F. de Freitas, Luzia Moura de Godói e Maria Rita Próspero Lima pela paciência e disposição em atender minhas solicitações.

Às funcionárias da Secretaria do Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor, Maria de Fátima Feitosa de Lima e Elizângela Bernardi de Oliveira, pela boa vontade e apoio na resolução de problemas.

Resumo

RESUMO

SOUZA, MAB Efeito da hemodiluição normovolemica aguda na coagulação sanguínea: comparação entre os testes colhidos de um modelo *in vivo* e de um modelo *in vitro*. 2010. 96f Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2010

O objetivo desse estudo foi avaliar o comportamento da coagulação sanguínea em dois graus de profundidade de hemodiluição – superficial com Ht de 30% e profunda com Ht de 20%, nas situações *in vivo* e *in vitro*, tendo como grupo controle os próprios pacientes não hemodiluídos. Para isso foram selecionados 13 pacientes ASA I ou II, submetidos à cirurgia de grande porte. A hemodiluição *in vivo* foi realizada segundo a fórmula de Gross até a obtenção dos hematócritos pretendidos. O sangue retirado foi repostado com solução de ringer com lactato na proporção de 3 ml para cada ml de sangue retirado e foi devolvido ao paciente ao final do procedimento anestésico. Avaliação hemodinâmica foi realizada continuamente e registrada a cada 15 minutos. Foram colhidos exames para os testes de coagulação nos momentos M1 – antes da hemodiluição, M2 – hemodiluição até hematócrito de 30% e M3 – hemodiluição até hematócrito de 20%. A hemodiluição *in vitro* foi realizada com a adição de ringer lactato a volume de sangue previamente colhido. O volume de ringer lactato acrescentado obedeceu à fórmula $C1V1 = C2V2$, onde C1 é o hematócrito inicial, o V1 é o volume de sangue no tubo de ensaio, C2 é o hematócrito pretendido e V2 o volume final do tubo de ensaio. Amostras de sangue para os testes de coagulação foram colhidas em M2 e M3. A média de idade foi de $39,85 \pm 18,39$. O volume de sangue retirado para a obtenção dos hematócritos de 30% e 20% foi de $1158,5 \pm 425,79$ ml e $2211,31 \pm 726,22$ ml, respectivamente. Não houve diferença entre a pressão arterial média e a frequência cardíaca nos 3 momentos. Houve diminuição da temperatura em M2. A contagem de plaquetas diminuiu em M2 e M3. Os testes de coagulação *in vivo* mostraram aumento do TP, INR, TTPA, TT tanto em M2 quanto em M3. Houve diminuição da concentração de fibrinogênio em M2 e M3. Os testes de coagulação *in vitro* apresentaram comportamento semelhante. Quando se comparou o TP *in vivo* com o TP *in vitro* houve diferença estatística em M3. Nos demais testes *in vivo* comparados com os *in vitro* não houve diferença estatística em todos os momentos analisados. Conclui-se que a hemodiluição afeta os testes de coagulação e que a hemodiluição *in vivo* ou *in vitro* apresenta o mesmo comportamento no tocante aos testes de coagulação.

Palavras Chave: hemodiluição normovolêmica aguda, coagulação, testes de coagulação

Abstract

ABSTRACT

SOUZA, MAB Effect of acute normovolemic hemodilution on blood clotting: comparison of the tests conducted on an *in vivo* model to those conducted on an *in vitro* model. 2010. 96f Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2010

The objective of the present study was to evaluate the behavior of blood clotting at two hemodilution levels - superficial with 30% hematocrit (Ht), and profound with 20% Ht, in *in vivo* and *in vitro* situations, with the same non-hemodiluted patients serving as the control group. Thirteen ASA I or ASA II patients submitted to major surgery were selected for this purpose. *In vivo* hemodilution was performed by the formula of Gross until the intended hematocrits were obtained. The blood removed was replaced with Ringer lactate solution at the proportion of 3 ml per ml removed blood and was returned to the patient at the end of the anesthetic procedure. Continuous hemodynamic evaluation was performed and recorded at 15 minute intervals. Samples were obtained for the clotting tests at time T1 – before hemodilution, T2 – hemodilution to 30% hematocrit, and T3 - hemodilution to 20% hematocrit. *In vitro* hemodilution was performed by the addition of Ringer lactate to a previously collected blood volume. The added Ringer lactate followed the formula $C1V1 = C2V2$, where C1 is the initial hematocrit, V1 is the blood volume in the test tube, C2 is the intended hematocrit, and V2 the final volume in the test tube. Blood samples for the clotting tests were obtained at T2 and T3. Mean patient age was 39.85 ± 18.39 years. The blood volume removed for the determination of 30% and 20% hematocrit was 1158.5 ± 425.79 ml and 2211.31 ± 726.22 ml, respectively. There was no difference in mean arterial pressure or heart rate at the 3 times. There was a fall in temperature at T3 and a fall in platelet count at T2 and T3. The *in vivo* clotting tests showed an increase of PT, INR, APTT, TT at both T2 and T3. There was a reduction of fibrinogen concentration at T2 and T3. The *in vitro* clotting tests showed a similar behavior. When TP *in vivo* was compared to TP *in vitro* a statistically significant difference was observed at T3. No statistically significant differences were observed between the remaining *in vivo* and *in vitro* tests. We conclude that hemodilution affects the clotting tests and that *in vivo* or *in vitro* hemodilution presents the same behavior regarding clotting tests.

Key Words: acute normovolemic hemodilution, clotting, clotting tests

Listas

LISTA DE FIGURAS

Fig. 3.1	Sequência de eventos realizados	32
Fig. 4.1	Valores da hemoglobina (g/dl).....	36
Fig 4.2	Valores do hematócrito (%).....	37
Fig 4.3	Valores da pressão arterial sistólica (mmHg) durante o processo de hemodiluição	38
Fig. 4.4	Valores da pressão arterial diastólica (mmHg) durante o processo de hemodiluição	39
Fig. 4.5	Valores da pressão arterial média (mmHg) durante o processo de hemodiluição	40
Fig. 4.6	Valores da frequência cardíaca (b.p.m.) durante o processo de hemodiluição	41
Fig. 4.7	Valores da temperatura (graus Celsius) (b.p.m.) durante o processo de hemodiluição	42
Fig. 4.8	Valores do pH , nos cinco momentos em que eles foram quantificados ...	43
Fig. 4.9	Valores da PaCO₂, nos cinco momentos em que eles foram quantificados	44
Fig. 4.10	Valores do excesso de base, nos cinco momentos em que eles foram quantificados	45
Fig. 4.11	Valores do bicarbonato plasmático (mEq/l), nos cinco momentos em que eles foram quantificados	46
Fig. 4.12	Valores do lactato plasmático (mEq/l), nos cinco momentos em que eles foram quantificados.....	47
Fig. 4.13	Valores do cálcio iônico (mEq/l), nos cinco momentos em que eles foram quantificados.....	48
Fig. 4.14	Valores da contagem de plaquetas durante o processo de hemodiluição	49
Fig. 4.15	Valores do TP <i>in vivo</i> durante o processo de hemodiluição.....	50
Fig. 4.16	Valores do INR <i>in vivo</i> durante o processo de hemodiluição.....	51
Fig. 4.17	Valores do TTPA <i>in vivo</i> durante o processo de hemodiluição	52
Fig. 4.18	Valores do TT <i>in vivo</i> durante o processo de hemodiluição.....	53
Fig. 4.19	Valores do fibrinogênio <i>in vivo</i> durante o processo de hemodiluição	54

Fig. 4.20	Valores do TP <i>in vitro</i> durante o processo de hemodiluição.....	55
Fig. 4.21	Valores do INR <i>in vitro</i> durante o processo de hemodiluição.....	56
Fig. 4.22	Valores do TTPA <i>in vitro</i> durante o processo de hemodiluição	57
Fig. 4.23	Valores do TT <i>in vitro</i> durante o processo de hemodiluição.....	58
Fig. 4.24	Valores do fibrinogênio <i>in vitro</i> durante o processo de hemodiluição	59
Fig. 4.25	Comparação do tempo de protrombina <i>in vivo</i> vs <i>in vitro</i>	60
Fig. 4.26	Comparação do INR <i>in vivo</i> vs <i>in vitro</i>	60
Fig. 4.27	Comparação do TTPA <i>in vivo</i> vs <i>in vitro</i>	61
Fig. 4.28	Comparação do TT <i>in vivo</i> vs <i>in vitro</i>	61
Fig. 4.29	Comparação do fibrinogênio <i>in vivo</i> vs <i>in vitro</i>.....	61

LISTA DE TABELAS

Tab. 3.1	Volume de Ringer com lactato que se deve acrescentar a 10mililitros. de sangue para a obtenção dos hematócritos pretendidos.....	30
Tab. 4.1	Dados demográficos dos pacientes submetidos à hemodiluição normovolêmica aguda	34
Tab. 4.2	Procedimentos cirúrgicos aos quais os pacientes foram submetidos.....	35
Tab. 4.3	Volume de sangue retirado durante o processo de hemodiluição para a obtenção do hematócrito de 30%	35
Tab. 4.4	Valores da hemoglobina (em g/dl) nos cinco momentos em que eles foram quantificados.....	36
Tab. 4.5	Valores do hematócrito (em %) nos cinco momentos em que eles foram quantificados.....	37
Tab. 4.6	Valores do pressão arterial sistólica (mmHg) durante o processo de hemodiluição	38
Tab. 4.7	Valores do pressão arterial diastólica (mmHg) durante o processo de hemodiluição	39
Tab. 4.8	Valores do pressão arterial média (mmHg) durante o processo de hemodiluição	40
Tab. 4.9	Valores da frequência cardíaca (b.p.m.) durante o processo de hemodiluição	41
Tab. 4.10	Valores da temperatura (graus Celsius) durante o processo de hemodiluição	42
Tab. 4.11	Valores do pH, nos cinco momentos em que eles foram quantificados	43
Tab. 4.12	Valores da pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂), nos cinco momentos em que eles foram quantificados	44
Tab. 4.13	Valores do excesso de base (BE), nos cinco momentos em que eles foram quantificados.....	45
Tab. 4.14	Valores do bicarbonato plasmático (HCO₃), em mEq/l, nos cinco momentos em que eles foram quantificados	46
Tab. 4.15	Valores do lactato plasmático, em mEq/l, nos cinco momentos em que eles foram quantificados	47
Tab. 4.16	Valores do cálcio iônico, em mEq/l, nos cinco momentos em que eles foram quantificados.....	48

Tab. 4.17	Valores da contagem de plaquetas durante hemodiluição	49
Tab. 4.18	Valores do TP <i>in vivo</i> durante o processo de hemodiluição.....	50
Tab. 4.19	Valores do INR <i>in vivo</i> durante o processo de hemodiluição	51
Tab. 4.20	Valores do TTPA <i>in vivo</i> durante o processo de hemodiluição	52
Tab. 4.21	Valores do TT <i>in vivo</i> durante o processo de hemodiluição	53
Tab. 4.22	Valores do fibrinogênio <i>in vivo</i> durante processo de hemodiluição.....	54
Tab. 4.23	Valores do TP <i>in vitro</i> durante o processo de hemodiluição.....	55
Tab. 4.24	Valores do INR <i>in vitro</i> durante o processo de hemodiluição	56
Tab. 4.25	Valores do TTPA <i>in vitro</i> durante o processo de hemodiluição	57
Tab. 4.26	Valores do TT <i>in vitro</i> durante o processo de hemodiluição	58
Tab. 4.27	Valores do fibrinogênio <i>in vitro</i> durante o processo de hemodiluição.....	59

Sumário

SUMÁRIO

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	23
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	25
4 RESULTADOS	33
5 DISCUSSÃO	63
6 CONCLUSÃO	82
REFERÊNCIAS	84

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Apesar de haver relatos de que o papa Inocêncio VIII tenha sido transfundido no século XV, considera-se que a primeira transfusão tenha sido realizada no ano de 1667, em Londres. Esse fato histórico foi realizado por Richard Lower que transfundiu sangue de cordeiro para Arthur Coga. No ano seguinte, pesquisadores franceses, liderados por Jean Baptiste Denis reuniram-se, em Paris, para planejar experimentos com transfusão sanguínea. Naquela época do século XVII, o objetivo das transfusões não era o de otimizar a oferta de oxigênio para os tecidos, mas sim tratar distúrbios mentais com humores presentes no sangue de animais. Após alguns desfechos fatais na transfusão de sangue de animais para o homem, a prática foi abandonada. Mais de um século depois, no início do século XIX, a prática foi retomada pelo cirurgião londrino James Blundell que a utilizou para reduzir a mortalidade nas hemorragias puerperais (BEZERRA, 2006; SPIESS; SPENCE; SHANDER, 2006).

Nos primórdios da terapia transfusional, pouco se sabia sobre a fisiopatologia do transporte de oxigênio, não se conheciam os tipos sanguíneos e nem as formas de transmissão das doenças contagiosas, assim como não se conheciam as formas e nem as causas das reações transfusionais. As complicações tardias como reação inflamatória sistêmica ou as coagulopatias transfusionais não eram nem cogitadas.

Com a evolução tecnológica e as descobertas científicas, a terapia transfusional foi tornando-se cada vez mais segura. Novas técnicas de manuseio dos hemocomponentes foram descritas, a triagem sanguínea tornou-se mais elaborada e as indicações de transfusão de hemoderivados mais criteriosas. Atualmente, centenas de antígenos presentes nas células sanguíneas são conhecidos, várias doenças infecciosas passíveis de transmissão pela transfusão são identificadas, as coagulopatias transfusionais são descritas e a maioria das reações transfusionais pode ser diagnosticada precocemente. Apesar de tudo isso, a transfusão sanguínea não é um procedimento isento de riscos e sua eficiência em muitas situações clínicas é questionável (MADJDPOUR; SPAHN, 2007).

Além dos riscos ao receptor do sangue, a transfusão é um procedimento extremamente oneroso ao sistema de saúde. Esse custo é de difícil mensuração, pois mais de dez hemocomponentes são derivados do sangue total e é grande o número de testes realizados com a finalidade de diminuir o risco transfusional, o que onera sobremaneira o custo final do sangue. Aproximadamente em 75% das transfusões, o hemocomponente administrado é o concentrado de hemácias e sua indicação tem como meta a otimização da oferta de oxigênio

para os tecidos. Vários estudos já foram realizados para estimar o custo de uma unidade de concentrado de hemácias, porém a definição do custo final é difícil, devido aos vários estágios que ocorrem desde a doação até a transfusão e as diferentes normas de segurança entre instituições e países. Em geral, o custo de um concentrado de hemácias pode variar de 269 (ETCHASON et al, 1995) a 780 dólares (CRÉMIEUX et al, 1998).

Uma das principais indicações de transfusão de concentrado de hemácias é a hemorragia perioperatória. Em cirurgias eletivas, pode-se ter uma previsão do volume sanguíneo perdido durante a agressão cirúrgica e assim pode-se programar a realização de técnicas para evitar transfusões nas cirurgias com elevado potencial para sangramento abundante. O reconhecimento dos riscos associados à transfusão sanguínea motivou a busca por terapias alternativas a essa prática (NELSON et al., 1998). Atualmente, a transfusão perioperatória de sangue alogênico pode ser diminuída ou completamente abolida devido a algumas estratégias utilizadas pelos anesthesiologistas, cirurgiões e intensivistas. Essas estratégias incluem a diminuição da perda sanguínea intraoperatória por meio da utilização de potentes bisturis de argônio para uma hemostasia meticulosa, doação autóloga pré-operatória, uso de agentes farmacológicos para profilaxia do sangramento, hipotensão induzida, reposição volêmica com substitutos artificiais do sangue (perfluorocarbonos), recuperação intraoperatória de sangue e hemodiluição normovolêmica aguda (DAVIES et al., 2006; D'AMBRA; KAPLAN, 1995; LEMOS; HEALY, 1996; LEVACK; GILLON, 1999; NELSON; FONTENOT, 1995).

Uma técnica bem estabelecida é a hemodiluição normovolêmica aguda que consiste na retirada pré-operatória ou intraoperatória precoce do sangue autólogo e reposição deste volume com líquidos acelulares como o RL, solução fisiológica ou coloides à base de amido (D'AMBRA; KAPLAN, 1995; FAUST, 1998; HABLER et al., 2004; LENTSCHENER; OZIER, 2003; MONK et al., 1999; TROUWBORST et al., 1990). O sangue retirado permanece na sala de cirurgia por até 8 (oito) horas para ser administrado no final do procedimento cirúrgico ou quando houver necessidade. O sangue colhido e reinfundido não deve ser passado através de filtro, a fim de evitar a eliminação de plaquetas. A perda de massa eritrocitária durante o sangramento é menor no paciente hemodiluído devido à menor quantidade de hemácias em um mesmo volume sanguíneo (COPLEY et al, 1999). Além disso, a realização da hemodiluição melhora a perfusão microvascular, otimiza a oxigenação tecidual (LEONE; SPAHN, 1992) e, caso o paciente necessite de transfusão, existirá, na sala de cirurgia, sangue total fresco, rico em fatores de coagulação e em plaquetas funcionantes.

Acrescenta-se ainda a eliminação dos riscos de transmissão de doenças e de transfusão de sangue incompatível ao do paciente (NELSON; FONTENOT, 1995).

O volume retirado do paciente na realização da técnica varia conforme o grau de hemodiluição desejado e do valor do hematócrito pré-cirúrgico. O hematócrito alvo pode variar de 30% (hemodiluição moderada) até um valor de 15% (hemodiluição profunda). A reposição do sangue retirado geralmente é feita com soluções cristalóides isotônicas (solução salina a 0,9% ou solução de ringer com lactato) em uma proporção de três vezes o volume retirado. Sua principal desvantagem é o grande volume administrado para manutenção da normovolemia, uma vez que apenas aproximadamente um terço do volume de cristalóide permanece no espaço intravascular. Dessa forma, dois terços do volume de reposição se distribuem no espaço intersticial, o que provoca extenso edema. Em muitos casos, é necessária a administração de diuréticos ao final do procedimento para eliminação do excesso de volume intersticial. Também já foram relatados casos de edema agudo de pulmão por sobrecarga hídrica. Em pacientes que por disfunção miocárdica, renal ou pulmonar o excesso na administração de líquidos venosos não é bem tolerado, os riscos e benefícios da hemodiluição devem ser analisados com cautela. Para a reposição volêmica também podem ser utilizados os colóides sintéticos como o hidroxietilamido e o dextran (polissacarídeos), a gelatina (polipeptídeo) ou a albumina humana 5% (KOROSUE et al., 1990; STEHLING; ZAUDER, 1991; TOMMASINO; MOORE; TODD, 1988). Nesse caso, como todo o volume administrado permanece no intravascular, a reposição do volume com colóides se faz na mesma proporção do sangue retirado. A utilização dos colóides sintéticos tem como desvantagens a possibilidade de discrasias sanguíneas e de injúria renal. Por isso, a sua utilização é geralmente limitada a 20 ml/kg/dia (VAN DER LINDEN; BRIGITTE, 2006). Uma alternativa que evita a administração excessiva de colóides ou cristalóides é a reposição de metade do volume retirado com colóides (na mesma proporção) e metade com cristalóides, seguindo a proporção de 2:1. Ainda assim, uma parcela dos pacientes chega ao fim do procedimento com edema intersticial devido à utilização de soluções cristalóides para manutenção das perdas intraoperatórias.

Para a preservação da integridade fisiológica, WILKERSON et al. (1988) definiram, em experimentos de hemodiluição com animais, o hematócrito de 10% como seguro. Em crianças submetidas à cirurgia cardíaca para correção de doenças congênitas e que eram Testemunhas de Jeová, hematócritos de 10% foram documentados e não houve sequelas neurológicas ou outras complicações atribuídas à hemodiluição (STEIN et al, 1991).

Pacientes hemodiluídos para hematócritos tão baixos quanto 20% conseguem manter a oferta de oxigênio para os tecidos em decorrência de vários mecanismos compensatórios que se instalam: aumento do retorno venoso ao coração e diminuição da viscosidade sanguínea, o que aumenta o débito cardíaco e mantém a oferta de oxigênio aos tecidos (CONSEILLER; OZIER; ROSENCHER, 2000; LUNDGAARD-HANSEN, 1996). O organismo tenta compensar a diminuição da hemoglobina por meio do aumento da extração de oxigênio e do desvio da curva de dissociação da hemoglobina para a direita (SCHRAMM et al., 2002). A capacidade máxima de transporte de oxigênio ocorre com um hematócrito de 30% (CARSON et al., 1996). As contraindicações para a hemodiluição são: doença vascular coronariana ou cerebral, anemia grave pré-operatória, doença renal ou hepática grave, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial grave e deficiência de fatores de coagulação. As principais vantagens da hemodiluição são a preservação da integridade das células vermelhas e dos fatores de coagulação e a disponibilidade de sangue fresco, seguro e autólogo para posterior reinfusão. Não há necessidade de nenhum equipamento especial ou pessoal especializado.

Para a bolsa plástica são perdidos, além dos glóbulos vermelhos, fatores de coagulação e plaquetas, o que pode prejudicar os mecanismos de hemostasia durante a cirurgia (ROBERTS; MONROE; ESCOBAR, 2004; SINGBARTL et al., 2003). Controvérsias a respeito da hemostasia durante a hemodiluição são tão velhos quanto a própria hemodiluição, já que os inúmeros trabalhos diferem quanto ao tipo de líquido utilizado para a reposição volêmica (JONES et al., 2003; PETROIANU et al., 2000; RUTTMANN; JAMES; ARONSON, 1998; RUTTAMM; JAMES; LOMBARD, 2001), quanto à profundidade da hemodiluição (McLOUGHLIN et al., 1996), quanto ao método utilizado para avaliar a hemostasia (KONRAD et al., 1999; ROCHE et al., 2003) e quanto à forma de se produzir a hemodiluição (PETROIANU et al., 2000; RUTTMANN; JAMES; ARONSON, 1998).

A reposição volêmica com colóides ou cristalóides pode influenciar a hemostasia. Konrad et al. (1999) testaram, utilizando um método viscoelástico para avaliar a formação do coágulo, o efeito de diferentes soluções de reposição na hemostasia e demonstraram que o hydroxyethyl starch (HES) prolongou o tempo de formação do coágulo, a solução de ringer lactato não afetou e a solução de gelatina apresentou efeito mínimo sobre a hemostasia. Da mesma forma, Egli et al. (1997) avaliaram o efeito de diferentes soluções de reposição, mas variaram também a profundidade da hemodiluição e demonstraram que o HES prolonga o tempo de formação do coágulo em qualquer grau de hemodiluição e que a solução salina, com

a hemodiluição do hematócrito para 30%, diminui o tempo de formação do coágulo, produzindo um estado de hipercoagulabilidade.

A hemostasia pode ser avaliada por meio de vários métodos, desde os testes laboratoriais tais como tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), tempo de trombina (TT), contagem de plaquetas, quantificação da antitrombina III e quantificação do fibrinogênio até testes funcionais como a tromboelastografia. Ruttmann, James e Aronson (1998) utilizaram métodos laboratoriais e também a tromboelastografia e concluíram que a hemodiluição tem um efeito pró-coagulante, possivelmente pela aceleração na formação de trombina.

Vários estudos avaliaram a hemostasia em hemodiluições produzidas no tubo de ensaio (BRAZIL; COATS, 2000; FRIES et al., 2002; KONRAD et al., 1999; PETROIANU et al., 2000). Intuitivamente, uma hemodiluição produzida no tubo de ensaio não pode produzir o mesmo efeito na coagulação que uma hemodiluição produzida *in vivo*, já que os mecanismos compensatórios não acontecem naquela situação. Também, intuitivamente, quanto maior a profundidade da hemodiluição, maior o grau de comprometimento da hemostasia. Dessa forma, em razão das inúmeras controvérsias existentes no tocante ao processo de coagulação durante o processo de hemodiluição, este trabalho foi formulado. O objetivo dele foi avaliar o efeito da hemodiluição *in vivo* e o da hemodiluição *in vitro* na hemostasia em dois diferentes graus de profundidade.

Objetivos

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi o de avaliar o efeito da profundidade da hemodiluição normovolêmica aguda (hemodiluição do hematócrito para 30% e 20%) nos testes de coagulação e comparar testes de coagulação de amostras colhidas de pacientes submetidos à hemodiluição normovolêmica aguda com amostras colhidas de hemodiluição realizada *in vitro*.

Casuística e Método

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Todos os pacientes recrutados para o estudo receberam o convite para a participação durante a visita pré-anestésica e assinaram, após esclarecimentos detalhados sobre os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Pacientes com idade inferior a 18 anos tiveram o Termo de Consentimento assinado pelo responsável legal.

Amostra

Foram selecionados 13 (treze) pacientes que preencheram os critérios de inclusão: submissão à cirurgia eletiva com expectativa de perda sanguínea superior a 700 ml, estado físico I ou II (classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia), idade entre 15 e 70 anos e hematócrito no período pré-operatório imediato entre 36% e 50%. Não foram incluídos no estudo, pacientes que fizeram uso, até 60 dias antes do procedimento cirúrgico, dos seguintes medicamentos: ácido acetilssalicílico e derivados, anti-inflamatórios não hormonais, anticoagulantes orais e heparina.

Procedimento anestésico

Todos os pacientes foram submetidos à anestesia geral sob ventilação mecânica controlada. Na sala de pré-anestesia, uma veia na prega do cotovelo ou no dorso da mão foi puncionada para administração da medicação pré-anestésica (0,05 a 0,1 mgKg⁻¹ de midazolam) e posterior indução da anestesia geral. Em seguida, cada paciente foi encaminhado para a respectiva sala de cirurgia. Imediatamente antes da indução anestésica, foi instalada monitorização básica: eletrocardiografia, oximetria de pulso e pressão arterial não invasiva.

A técnica anestésica padronizada foi anestesia geral com ventilação mecânica controlada. Na indução anestésica foram utilizados os seguintes medicamentos: sufentanil (0,3 a 0,5 mg·kg⁻¹) ou remifentanil (0,2 a 0,4 µg·kg⁻¹·h⁻¹), propofol (2 a 4 mg·kg⁻¹) e atracúrio (0,5 mg·kg⁻¹). Após intubação traqueal, o paciente foi colocado sob ventilação mecânica controlada com volume corrente entre 8 a 10 ml·kg⁻¹ e a frequência respiratória foi ajustada

para obtenção de EtCO₂ (pressão parcial de gás carbônico no final da expiração) inicial entre 30 e 40 mmHg. Quando houve necessidade do paciente ser posicionado em decúbito ventral, os parâmetros ventilatórios foram novamente ajustados para obtenção de EtCO₂ entre 30 e 40 mmHg.

A anestesia foi mantida com infusão contínua de propofol para obtenção de concentração alvo de 2 a 3 µg/ml por meio de bomba específica para este fim (Diprifusor®) e opióide (sufentanil 0,5 mg·kg⁻¹·h⁻¹ ou remifetanil 0,2 µg·kg⁻¹·h⁻¹). Utilizou-se o isoflurano para complementar a anestesia quando havia sinais (hipertensão, taquicardia ou lacrimejamento) de que o paciente não estava em plano anestésico adequado. O relaxante muscular atracúrio foi administrado a cada 40 a 60 minutos em incrementos de 5 mg, para evitar movimentos do paciente durante o procedimento cirúrgico.

Após indução anestésica, um cateter 18 ou 20 G foi inserido em uma das artérias radiais com o objetivo de se aferir a pressão arterial de forma invasiva e retirar sangue para o processo de hemodiluição. Em seguida, para reposição volêmica e posterior devolução do sangue retirado durante o processo de hemodiluição, uma outra veia da prega do cotovelo foi puncionada e inseriu-se nela um cateter de grosso calibre (16 G ou 14 G). Nos pacientes que ficaram em posição de decúbito ventral durante o procedimento cirúrgico foi inserido um cateter de dupla via por meio de punção da veia jugular interna ou subclávia. Foi inserido, na orofaringe, um termômetro para aferição da temperatura. Todos os pacientes receberam, ainda, sondagem vesical, realizada pela equipe cirúrgica, para aferição do débito urinário. Dependendo do tipo de procedimento cirúrgico, para controle da dor intra e pós-operatória, uma anestesia regional prévia à anestesia geral foi realizada.

Procedimento de hemodiluição

Uma vez o paciente posicionado para a cirurgia, iniciou-se o processo de hemodiluição, que foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa, retirou volume de sangue suficiente para que o hematócrito atingisse o valor de 30% e, na segunda etapa, volume complementar de sangue para que o hematócrito atingisse o valor de 20%. O cálculo desse volume foi realizado por meio da fórmula de Gross (1983):

$$\text{volume retirado} = \text{volemia} \left\{ \frac{\text{hematócrito inicial} - \text{hematócrito final}}{\frac{\text{hematócrito inicial} + \text{hematócrito final}}{2}} \right\}$$

Onde:

volume retirado em mililitros (ml)

volemia = volume de sangue estimado (ml)

hematócrito inicial em %

hematócrito final em % – hematócrito a ser atingido na hemodiluição

Para cálculo da volemia, foi utilizada a proporção de $65 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ para pacientes do sexo feminino e de $70 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ para pacientes do sexo masculino (NELSON et al., 1998).

O sangue foi retirado pelo cateter previamente inserido na artéria radial e armazenado em bolsas contendo CPD-A (citrato, fosfato, dextrose-adenina). Em cada bolsa, coletou-se, no máximo, 450 gramas de sangue. Este sangue ficou armazenado, na própria sala de cirurgia, à temperatura ambiente, pelo período máximo de 8 (oito) horas. Durante todo o processo de hemodiluição, alguns atributos hemodinâmicos (pressão arterial e frequência cardíaca) foram acompanhados minuto a minuto.

Concomitantemente à retirada do sangue, infundiu-se, para manutenção da volemia, solução de ringer com lactato (RL). Esta solução foi previamente aquecida em forno de microondas durante um minuto (temperatura aproximada de 37°C). A velocidade de infusão do ringer com lactato foi 3 (três) vezes superior à velocidade de retirada do sangue e o volume infundido foi de 3 (três) mililitros para cada mililitro de sangue retirado. O tempo para a retirada do volume de sangue calculado não excedeu 45 (quarenta e cinco) minutos e se estendeu, em alguns casos, até os momentos iniciais da cirurgia (abertura de pele e dissecação de planos).

Todo o volume de sangue que foi retirado foi devolvido ao paciente ao término do procedimento anestésico ou antes disso, quando houve necessidade. Constituiu critério para a devolução do sangue antes do momento planejado, a instabilidade hemodinâmica que não cessou após a infusão de volume adicional de cristalóide (solução de ringer com lactato) ou coloide (amido). O critério para o diagnóstico de instabilidade hemodinâmica foi hipotensão arterial (pressão arterial média abaixo de 55 mmHg) e frequência cardíaca acima de 150 b.p.m. (batimentos por minuto).

Os seguintes dados foram medidos continuamente durante todo o procedimento e registrados a cada 5 (cinco) minutos: pressão arterial invasiva, frequência cardíaca e saturação da hemoglobina pelo oxigênio. O EtCO₂ e a temperatura esofágica foram registrados a cada 15 minutos. De hora em hora, até o término do procedimento, realizou-se balanço hídrico, com medição do débito urinário, líquidos perdidos e líquidos administrados.

Imediatamente antes de se realizar a hemodiluição nos pacientes (denominada hemodiluição *in vivo*), colheu-se amostra de sangue para a realização da hemodiluição *in vitro*. Esta hemodiluição foi realizada no tubo de ensaio e os valores alvos do hematócrito também foram 30% e 20%, tal qual na hemodiluição *in vivo*.

Para a obtenção dos hematócritos pretendidos, adicionou-se a 10 mililitros de sangue, volume de ringer com lactato de acordo com a fórmula abaixo:

$$C1V1 = C2V2$$

onde:

C1 = hematócrito inicial do paciente

V1 = volume de sangue colocado no tubo de ensaio

C2 = hematócrito pretendido (20% ou 30%)

V2 = volume final no tubo de ensaio (volume de solução de ringer com lactato a ser acrescentado é igual ao volume final menos o volume de sangue inicial)

Tabela 3.1 – Volume (em mililitros) de Ringer com lactato que se deve acrescentar a 10 mililitros de sangue para a obtenção dos hematócritos pretendidos de 30% e 20%.

Hematócrito inicial	Hematócrito de 30%	Hematócrito de 20%
38	2,67	9,00
39	3,00	9,50
40	3,33	10,0
41	3,67	10,5
42	4,00	11,00
43	4,33	11,50
44	4,67	12,00
45	5,00	12,50
46	5,33	13,00
47	5,67	13,50
48	6,00	14,00
49	6,33	14,50
50	6,67	15,00

Do volume final de sangue obtido após a hemodiluição *in vitro* nos dois hematócritos desejados, colheu-se amostra para realização de coagulograma: TP (tempo de protrombina), INR (índice internacional normalizado), TT (tempo de trombina), TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativado) e quantificação do fibrinogênio.

Exames colhidos

Foram colhidas, da artéria radial do paciente, amostras de sangue para a realização de exames laboratoriais (gasometria arterial, lactato plasmático, hemoglobina, hematócrito, contagem de plaquetas, sódio plasmático, potássio plasmático, cálcio plasmático, glicemia, contagem de plaquetas, TP (tempo de protrombina), INR (índice internacional normalizado), TT (tempo de trombina), TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativado) e quantificação do fibrinogênio nos seguintes momentos:

M1: Após a indução anestésica e antes hemodiluição *in vivo* (HNA);

M2: Ao atingir o hematócrito de 30%;

M3: Ao atingir o hematócrito de 20%;

M4: 30 (trinta) minutos após a reposição do sangue retirado na hemodiluição;

M5: Cerca de 180 minutos após o término da cirurgia.

As amostras de sangue foram encaminhadas ao Laboratório Central do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto tão logo foram colhidas e as amostras para a realização dos exames referentes à coagulação foram armazenadas em tubo plástico com citrato a 3,2% e mantidas em recipiente com gelo até o encaminhamento para o Laboratório de Hemostasia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. No Laboratório de Hemostasia, os testes foram realizados no próprio dia da coleta e parte da amostra foi congelada para posterior verificação. Essa verificação foi realizada quando todo o processo de coleta de dados terminou, em único dia. Os resultados obtidos nessa verificação é que foram utilizados para a confecção do presente trabalho.

Presença de eventos adversos

Foram anotados os eventos adversos que ocorreram durante todo o período de internação de cada paciente. Foram considerados eventos adversos: arritmias cardíacas, hipotensão ou hipertensão arterial, plaquetopenia e edema agudo de pulmão.

Análise estatística

Os dados obtidos foram expressos como média, desvio-padrão (dp) e mediana. Estabeleceu, em todas as comparações, o nível de significância crítico de 5% ($p > 0,05$). A comparação entre os cinco momentos foi feita, para os dados paramétricos e com distribuição normal, com a aplicação da análise de variância de medidas repetidas seguido do pós-teste de Student-Newman-Keuls. Para os dados não paramétricos ou sem distribuição normal, utilizou-se o teste de Friedman seguido do pós-teste de Dunn. A comparação dos resultados dos testes *in vitro* com os resultados dos testes *in vivo* que apresentaram distribuição normal foi com o teste t de Student. Quando estes resultados não apresentaram distribuição normal, aplicou-se o teste de Mann-Whitney. (LEVIN, 1985; SIEGEL, 1975; WILSON; SKENE, 1996).

Sequência de Eventos:

Os procedimentos realizados no presente trabalho estão ilustrados na Figura 3.1.

Figura 3.1- Sequência dos eventos realizados

Resultados

4. RESULTADOS

Na Tabela 4.1 estão demonstrados os dados demográficos dos 13 pacientes submetidos à hemodiluição normovolêmica.

Tabela 4.1 – Dados demográficos dos pacientes submetidos à hemodiluição normovolêmica aguda.

	Peso (Kg)	Idade (anos)
média	65,62	39,85
desvio-padrão	15,51	18,39
mediana	64	32
valor máximo	90	68
valor mínimo	46	16

Quanto ao estado físico, 10 (dez) pacientes foram classificados como Estado Físico A.S.A. I e 3 (três) pacientes como Estado Físico A.S.A. II. Estes três pacientes A.S.A II apresentavam hipertensão, faziam uso de hipotensores (captopril e hidroclorotiazida) e estavam com a pressão arterial controlada no período pré-operatório imediato.

Houve apenas uma complicação. Um dos pacientes A.S.A. II, com 68 anos, apresentou arritmia pouco depois do término da cirurgia. Foi medicado, permaneceu intubado por mais 6 horas na Unidade de Terapia Intensiva e, quando houve melhora do quadro clínico, foi extubado. Permaneceu na Unidade de Terapia Intensiva durante 24 horas.

Na Tabela 4.2 estão descritos os procedimentos cirúrgicos aos quais os pacientes se submeteram.

Tabela 4.2 – Procedimentos cirúrgicos aos quais os pacientes foram submetidos.

Procedimento cirúrgico	número	frequência (%)
artrodese de coluna	7	53,84
prostatectomia oncológica	3	23,07
cirurgia ortognática	2	15,38
nefrectomia	1	7,71
Total	13	100

O volume de sangue retirado durante a hemodiluição para a obtenção dos hematócritos de 30% e 20% está demonstrado na Tabela 4.3.

Tabela 4.3 – Volume de sangue (em mililitros) retirado durante a hemodiluição para a obtenção do hematócrito de 30% e do hematócrito de 20%.

	hematócrito 30%	hematócrito 20%
média	1158,15	2211,31
desvio padrão	425,79	726,22
mediana	960	2160
valor máximo	1720	3360
valor mínimo	465	1150

Os valores da hemoglobina, (em g/dl), nos cinco momentos em que eles foram quantificados, estão apresentados na Tabela 4.4 e na Figura 4.1

Tabela 4.4 – Valores da hemoglobina (em g/dl), nos cinco momentos em que eles foram quantificados

momentos	M1	M2	M3	M4	M5
média	13,50	8,73	7,25	10,22	10,43
desvio-padrão	1,31	1,32	1,71	1,90	1,61
mediana	13,0	9,00	6,90	10,80	9,60
valor máximo	15,70	10,90	11,40	12,80	12,90
valor mínimo	11,30	6,10	5,00	7,70	8,60

Figura 4.1 – Valores da hemoglobina (g/dl), nos cinco momentos em que eles foram quantificados. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2	p	$< 0,05$	*
M1 vs M3	p	$< 0,05$	*
M1 vs M4	p	$< 0,05$	*
M1 vs M5	p	$< 0,05$	*
M2 vs M3	p	$< 0,05$	*
M2 vs M4	p	$< 0,05$	*
M2 vs M5	p	$< 0,05$	*
M3 vs M4	p	$< 0,05$	*
M3 vs M5	p	$< 0,05$	*
M4 vs M5	p	$> 0,05$	ns

Os valores do hematócrito, em %, nos cinco momentos em que eles foram quantificados, estão apresentados na Tabela 4.5 e na Figura 4.2.

Tabela 4.5 – Valores do hematócrito (em %), nos cinco momentos em que eles foram quantificados

momentos	M1	M2	M3	M4	M5
média	39,36	25,95	21,85	30,38	30,77
desvio-padrão	3,27	4,34	5,21	5,54	4,45
mediana	40	26	21	32	28
valor máximo	45	33	34	38	38
valor mínimo	36	18	15	23	26

Figura 4.2 – Valores do hematócrito (%), nos cinco momentos em que eles foram quantificados. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: : análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2	p	$< 0,05$	*
M1 vs M3	p	$< 0,05$	*
M1 vs M4	p	$< 0,05$	*
M1 vs M5	p	$< 0,05$	*
M2 vs M3	p	$< 0,05$	*
M2 vs M4	p	$< 0,05$	*
M2 vs M5	p	$< 0,05$	*
M3 vs M4	p	$< 0,05$	*
M3 vs M5	p	$< 0,05$	*
M4 vs M5	p	$> 0,05$	ns

Durante todo o processo de hemodiluição foram avaliados os parâmetros hemodinâmicos no momento inicial (M1), após obtenção do hematócrito de 30% (M2) e após a obtenção do hematócrito de 20% (M3). Os valores da pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, nesses três momentos, estão apresentados na Tabela 4.6 e na Figura 4.3.

Tabela 4.6 – Valores da pressão arterial sistólica (mmHg) durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	117,80	97,85	97,92
desvio-padrão	21,99	6,32	13,38
mediana	110,00	100,00	97,00
valor máximo	160,00	113,00	120,00
valor mínimo	90,00	88,00	70,00

Figura 4.3 – Valores da pressão arterial sistólica (mmHg) durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M2 vs M3 $p > 0,05$ ns

M1 vs M2 $p < 0,05$ *

M1 vs M3 $p < 0,05$ *

Os valores da pressão arterial diastólica (PAD), em mmHg, durante o processo de hemodiluição, estão apresentados Tabela 4.7 e na Figura 4.4.

Tabela 4.7 – Valores da pressão arterial diastólica (mmHg) durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	68,31	58,23	57,23
desvio-padrão	13,68	9,10	9,40
mediana	70,00	60,00	55,00
valor máximo	90,00	79,00	80,00
valor mínimo	48,00	45,00	46,00

Figura 4.4 – Valores da pressão arterial diastólica (mmHg) durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2 $p > 0,05$ ns

M1 vs M3 $p > 0,05$ ns

M2 vs M3 $p > 0,05$ ns

Os valores da pressão arterial média (PAM), em mmHg, durante o processo de hemodiluição, estão apresentados Tabela 4.8 e na Figura 4.5.

Tabela 4.8 – Valores da pressão arterial média (mmHg) durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	74,85	69,31	69,92
desvio-padrão	10,45	10,23	9,69
mediana	76,00	70,00	69,00
valor máximo	90,00	90,00	88,00
valor mínimo	50,00	55,00	50,00

Figura 4.5– Valores da pressão arterial média (mmHg) durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas
 $p > 0,05$ (ns)

Os valores da frequência cardíaca (FC.), em batimentos por minuto (b.p.m.), durante o processo de hemodiluição, estão apresentados Tabela 4.9 e na Figura 4.6.

Tabela 4.9 – Valores da frequência cardíaca (b.p.m.) durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	75,38	78,23	83,92
desvio-padrão	12,81	11,28	13,88
mediana	76,00	80,00	80,00
valor máximo	105,00	93,00	110,00
valor mínimo	57,00	56,00	58,00

Figura 4.6– Valores da frequência cardíaca (b.p.m.) durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas
 $p > 0,05$ (ns)

Os valores da temperatura (graus Celsius), durante o processo de hemodiluição, estão apresentados Tabela 4.10 e na Figura 4.7.

Tabela 4.10 – Valores da temperatura (°C) durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
mediana	36,10	35,60	35,70
percentil 75	36,50	35,90	36,30
percentil 25	36,00	34,90	35,00
valor máximo	37,20	36,80	37,00
valor mínimo	35,50	34,00	34,00

Figura 4.7 – Valores da temperatura (graus Celsius) durante o processo de hemodiluição. Estão representados a mediana, o percentil 25, o percentil 75 e os valores extremos.

Teste estatístico: Teste de Friedman

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste de Dunn

M1 vs M2 $p < 0,05$ *

M1 vs M3 $p > 0,05$ ns

M2 vs M3 $p > 0,05$ ns

Em nenhum paciente foi necessária a devolução do sangue antes do período planejado, pois nenhum apresentou instabilidade hemodinâmica antes da coleta dos exames.

Foram avaliadas, também, as variáveis metabólicas durante o processo de hemodiluição. Nenhum paciente, em quaisquer dos cinco momentos em que foi feita a avaliação, apresentou PaO_2 . (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial) inferior a 90 mmHg. Os outros parâmetros (pH, PaCO_2 , excesso de base, bicarbonato plasmático e lactato plasmático) estão apresentados abaixo.

Os valores do pH nos cinco momentos nos quais foram quantificados estão apresentados na Tabela 4.11 e na Figura 4.8.

Tabela 4.11 – Valores do pH, nos cinco momentos em que eles foram quantificados

momentos	M1	M2	M3	M4	M5
média	7,40	7,39	7,39	7,40	7,39
desvio-padrão	0,06	0,03	0,06	0,05	0,05
mediana	7,42	7,40	7,41	7,41	7,41
valor máximo	7,53	7,45	7,464	7,46	7,49
valor mínimo	7,29	7,32	7,21	7,29	7,25

Figura 4.8 – Valores do pH, nos cinco momentos em que eles foram quantificados. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas
 $p > 0,05$ (ns)

Os valores da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (PaCO_2), nos cinco momentos em que eles foram quantificados, estão apresentados na Tabela 4.12 e na Figura 4.9.

Tabela 4.12 – Valores da pressão parcial de gás carbônico (PaCO_2), nos cinco momentos em que eles foram quantificados

momentos	M1	M2	M3	M4	M5
média	36,23	36,48	36,50	41,65	43,28
desvio-padrão	8,47	4,57	7,94	5,92	4,10
mediana	35,30	36,60	34,70	41,50	43,00
valor máximo	56,50	47,10	59,10	52,30	52,60
valor mínimo	25,70	30,10	28,90	28,90	36,00

Figura 4.9 – Valores da PaCO_2 , nos cinco momentos em que eles foram quantificados. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05$ (*)

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2	p	$> 0,05$	ns
M1 vs M3	p	$> 0,05$	ns
M1 vs M4	p	$> 0,05$	ns
M1 vs M5	p	$< 0,05$	*
M2 vs M3	p	$> 0,05$	ns
M2 vs M4	p	$> 0,05$	ns
M2 vs M5	p	$> 0,05$	ns
M3 vs M4	p	$> 0,05$	ns
M3 vs M5	p	$< 0,05$	*
M4 vs M5	p	$> 0,05$	ns

Os valores do excesso de base (BE), nos cinco momentos em que eles foram quantificados, estão apresentados na Tabela 4.13 e na Figura 4.10.

Tabela 4.13 – Valores do excesso de base (BE), nos cinco momentos em que eles foram quantificados

momentos	M1	M2	M3	M4	M5
média	-0,90	-2,06	-2,36	0,76	1,56
desvio-padrão	1,48	1,03	1,40	2,85	2,90
mediana	-0,80	-1,90	-1,90	1,50	1,70
valor máximo	1,20	-0,10	-0,30	3,90	6,40
valor mínimo	-3,60	-3,90	-4,30	-4,30	-3,60

Figura 4.10 – Valores do excesso de base, nos cinco momentos em que eles foram quantificados. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05$ (*)

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2	p	$>$	0,05	ns
M1 vs M3	p	$<$	0,05	*
M1 vs M4	p	$<$	0,05	*
M1 vs M5	p	$<$	0,05	*
M2 vs M3	p	$>$	0,05	ns
M2 vs M4	p	$<$	0,05	*
M2 vs M5	p	$<$	0,05	*
M3 vs M4	p	$<$	0,05	*
M3 vs M5	p	$<$	0,05	*
M4 vs M5	p	$>$	0,05	ns

Os valores do bicarbonato plasmático (HCO_3), em mEq/l, nos cinco momentos em que eles foram quantificados, estão apresentados na Tabela 4.14 e na Figura 4.11.

Tabela 4.14 – Valores do bicarbonato plasmático, em mEq/l, nos cinco momentos em que eles foram quantificados

momentos	M1	M2	M3	M4	M5
média	22,64	21,97	21,78	25,18	25,82
desvio-padrão	1,99	1,23	2,01	2,70	2,89
mediana	22,70	22,20	21,80	26	26,10
valor máximo	26,50	23,50	26,50	28,00	29,90
valor mínimo	19,80	19,30	19,20	19,20	21,20

Figura 4.11 – Valores do bicarbonato plasmático, em mEq/l, nos cinco momentos em que eles foram quantificados. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05$ (*)

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2	p	$> 0,05$	ns
M1 vs M3	p	$< 0,05$	*
M1 vs M4	p	$< 0,05$	*
M1 vs M5	p	$< 0,05$	*
M2 vs M3	p	$> 0,05$	ns
M2 vs M4	p	$< 0,05$	*
M2 vs M5	p	$< 0,05$	*
M3 vs M4	p	$< 0,05$	*
M3 vs M5	p	$< 0,05$	*
M4 vs M5	p	$> 0,05$	ns

Os valores do lactato plasmático, em mEq/l, nos cinco momentos em que eles foram quantificados estão apresentados na Tabela 4.15 e na Figura 4.12.

Tabela 4.15 – Valores do lactato plasmático, em mEq/l, nos cinco momentos em que eles foram quantificados

momentos	M1	M2	M3	M4	M5
média	2,03	2,93	3,30	2,65	2,53
desvio-padrão	0,57	0,84	0,68	0,89	1,11
mediana	1,90	3,00	3,50	3,00	2,90
valor máximo	3,40	4,20	4,40	3,90	4,30
valor mínimo	1,20	1,50	2,30	0,70	0,70

Figura 4.12 – Valores do lactato plasmático, em mEq/l, nos cinco momentos em que eles foram quantificados. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05$ (*)

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2	p	$< 0,05$	*
M1 vs M3	p	$< 0,05$	*
M1 vs M4	p	$> 0,05$	ns
M1 vs M5	p	$> 0,05$	ns
M2 vs M3	p	$> 0,05$	ns
M2 vs M4	p	$> 0,05$	ns
M2 vs M5	p	$> 0,05$	ns
M3 vs M4	p	$< 0,05$	*
M3 vs M5	p	$< 0,05$	*
M4 vs M5	p	$> 0,05$	ns

Foi avaliada, nos cinco momentos previamente descritos, a concentração do cálcio iônico. Os valores estão demonstrados na Tabela 4.16 e na Figura 4.13.

Tabela 4.16 – Valores do cálcio iônico, em mEq/l, nos cinco momentos em que eles foram quantificados

momentos	M1	M2	M3	M4	M5
média	1,04	1,12	1,07	1,04	1,10
desvio-padrão	0,04	0,06	0,08	0,04	0,08
mediana	1,05	1,13	1,10	1,05	1,10
valor máximo	1,11	1,20	1,15	1,11	1,22
valor mínimo	0,97	0,92	0,82	0,97	0,90

Figura 4.13 – Valores do cálcio iônico, em mEq/l, nos cinco momentos em que eles foram quantificados. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05$ (*)

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2	p	<	0,05	*
M1 vs M3	p	>	0,05	ns
M1 vs M4	p	>	0,05	ns
M1 vs M5	p	>	0,05	ns
M2 vs M3	p	>	0,05	ns
M2 vs M4	p	<	0,05	*
M2 vs M5	p	>	0,05	ns
M3 vs M4	p	>	0,05	ns
M3 vs M5	p	>	0,05	ns
M4 vs M5	p	>	0,05	ns

Os valores da contagem de plaquetas nas amostras colhidas durante a hemodiluição estão apresentados na Tabela 4.17 e na Figura 4.14.

Tabela 4.17 – Valores da contagem de plaquetas ($\times 10^3$) durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	222,00	164,00	122,70
desvio-padrão	93,09	54,07	64,27
mediana	214,00	155,00	129,00
valor máximo	432,00	246,00	222,00
valor mínimo	93,00	82,00	21,00

Figura 4.14 – Valores da contagem de plaquetas ($\times 10^3$) durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2 $p < 0,05$ *

M1 vs M3 $p < 0,05$ *

M2 vs M3 $p < 0,05$ *

Durante todo o processo de hemodiluição foram avaliados parâmetros referentes à coagulação. Foram realizados testes para as amostras colhidas dos pacientes submetidos a diferentes graus de profundidade de hemodiluição (*in vivo*) e para as amostras colhidas das hemodiluições realizadas no tubo de ensaio (*in vitro*).

Os valores do tempo de protrombina (TP) *in vivo* estão apresentados na Tabela 4.18 e na Figura 4.15.

Tabela 4.18 – Valores do TP (segundos) *in vivo* durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	14,68	18,41	23,12
desvio-padrão	0,67	2,41	5,56
mediana	14,90	17,70	22,70
valor máximo	15,80	23,30	32,70
valor mínimo	13,80	15,10	16,10

Figura 4.15 – Valores do TP (segundos) *in vivo* durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2 $p < 0,05$ *

M1 vs M3 $p < 0,05$ *

M2 vs M3 $p < 0,05$ *

Os valores do INR *in vivo* estão apresentados na Tabela 4.19 e na Figura 4.16.

Tabela 4.19 – Valores do INR *in vivo* durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	1,17	1,53	2,02
desvio-padrão	0,07	0,24	0,58
mediana	1,20	1,50	2,00
valor máximo	1,30	2,00	3,10
valor mínimo	1,10	1,20	1,30

Figura 4.16 – Valores do INR *in vivo* durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2 $p > 0,05$ *ns*

M1 vs M3 $p < 0,05$ *

M2 vs M3 $p < 0,05$ *

Os valores do TTPA *in vivo* estão apresentados na Tabela 4.20 e na Figura 4.17.

Tabela 4.20 – Valores do TTPA (segundos) *in vivo* durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	43,48	54,30	65,50
desvio-padrão	25,88	32,67	42,03
mediana	35,80	42,30	52,70
valor máximo	129,00	137,60	180,00
valor mínimo	31,60	30,70	31,30

Figura 4.17 – Valores do TTPA (segundos) *in vivo* durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: Teste de Friedman

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste de Dunn

M1 vs M2 $p > 0,05$ ns

M1 vs M3 $p < 0,05$ *

M2 vs M3 $p > 0,05$ ns

Os valores do TT *in vivo* estão apresentados na Tabela 4.21 e na Figura 4.18.

Tabela 4.21 – Valores do TT (segundos) *in vivo* durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	16,76	25,52	63,62
desvio-padrão	2,22	29,55	86,27
mediana	16,70	17,50	20,80
valor máximo	20,00	123,60	240,00
valor mínimo	10,60	11,50	14,70

Figura 4.18 – Valores do TT (segundos) *in vivo* durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: Teste de Friedman

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste de Dunn

M1 vs M2 $p > 0,05$ ns

M1 vs M3 $p < 0,05$ *

M2 vs M3 $p > 0,05$ ns

Os valores do fibrinogênio *in vivo* estão apresentados na Tabela 4.22 e na Figura 4.19.

Tabela 4.22 – Valores do fibrinogênio (mg/dl) *in vivo* durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	226,2	114,6	106,40
desvio-padrão	38,08	26,87	35,82
mediana	214,00	152,00	94,00
valor máximo	289,00	190,60	169,00
valor mínimo	154,00	97,00	61,00

Figura 4.19 – Valores do fibrinogênio (mg/dl) *in vivo* durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas
 $p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2	p	$< 0,05$	*
M1 vs M3	p	$< 0,05$	*
M2 vs M3	p	$< 0,05$	*

Os valores do tempo de protrombina (TP) *in vitro* estão apresentados na Tabela 4.23 e na Figura 4.20.

Tabela 4.23 – Valores do TP (segundos) *in vitro* durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	14,68	19,46	35,50
desvio-padrão	0,67	2,47	27,64
mediana	14,90	20,20	26,80
valor máximo	15,80	22,30	120,00
valor mínimo	13,80	14,40	16,30

Figura 4.20 – Valores do TP (segundos) *in vitro* durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2 $p > 0,05$ ns

M1 vs M3 $p < 0,05$ *

M2 vs M3 $p < 0,05$ *

Os valores do INR *in vitro* estão apresentados na Tabela 4.24 e na Figura 4.21.

Tabela 4.24 – Valores do INR *in vitro* durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	1,17	1,63	3,6
desvio-padrão	0,07	0,25	3,92
mediana	1,20	1,70	2,40
valor máximo	1,30	2,00	3,10
valor mínimo	1,30	2,00	16,00

Figura 4.21 – Valores do INR *in vitro* durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: Teste de Friedman

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste de Dunn

M1 vs M2 $p < 0,05^*$

M1 vs M3 $p < 0,05^*$

M2 vs M3 $p > 0,05$ ns

Os valores do TTPA (segundos) *in vitro* estão apresentados na Tabela 4.25 e na Figura 4.22.

Tabela 4.25 – Valores do TTPA (segundos) *in vivo* durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	43,48	52,99	81,80
desvio-padrão	25,88	21,31	44,77
mediana	35,80	50,10	73,90
valor máximo	129,00	120,7	180,00
valor mínimo	31,60	38,30	32,70

Figura 4.22 – Valores do TTPA *in vitro* durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: Teste de Friedman

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste de Dunn

M1 vs M2 $p > 0,05$ ns

M1 vs M3 $p < 0,05$ *

M2 vs M3 $p > 0,05$ ns

Os valores do TT *in vitro* estão apresentados na Tabela 4.26 e na Figura 4.23.

Tabela 4.26 – Valores do TT (segundos) *in vitro* durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	16,76	21,65	40,19
desvio-padrão	2,22	15,61	60,61
mediana	16,70	17,30	22,00
valor máximo	20,00	73,00	240,00
valor mínimo	10,60	12,50	18,80

Figura 4.23 – Valores do TT (segundos) *in vitro* durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: Teste de Friedman

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste de Dunn

M1 vs M2 $p > 0,05$ ns

M1 vs M3 $p < 0,05$ *

M2 vs M3 $p < 0,05$ *s

Os valores do fibrinogênio *in vitro* estão apresentados na Tabela 4.27 e na Figura 4.24.

Tabela 4.27 – Valores do fibrinogênio (mg/dl) *in vitro* durante o processo de hemodiluição.

momentos	M1	M2	M3
média	226,20	134,20	92,31
desvio-padrão	38,08	40,12	35,65
mediana	214,00	131,00	79,00
valor máximo	289,00	203,60	163,00
valor mínimo	154,00	60,00	60,00

Figura 4.24 – Valores do fibrinogênio *in vitro* durante o processo de hemodiluição. A barra horizontal representa a média dos valores em cada momento.

Teste estatístico: análise de variância de medidas repetidas

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

M1 vs M2 $p < 0,05^*$

M1 vs M3 $p < 0,05^*$

M2 vs M3 $p < 0,05^*$

Foram feitas comparações entre os testes das amostras colhidas dos pacientes submetidos à hemodiluição *in vivo* e das amostras colhidas da hemodiluição *in vitro*.

Nas Figura 4.25 a 4.29 estão representadas as comparações entre os testes realizados *in vivo* com os testes realizados *in vitro*.

Figura 4.25 – Comparação do TP *in vivo* vs *in vitro*

Figura 4.26 – Comparação do INR *in vivo* vs *in vitro*

Teste estatístico: Mann-Whitney

Figura 4.27 – Comparação do TTPA *in vivo* vs *in vitro*

Teste estatístico: Man-Whitney

Figura 4.28 – Comparação do TT *in vivo* vs *in vitro*

Teste estatístico: Teste t de Student

Figura 4.29 – Comparação do fibrinogênio *in vivo* vs *in vitro*

Discussão

5. DISCUSSÃO

Como o objetivo desse estudo foi o de avaliar os efeitos da hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) na coagulação sanguínea, os critérios utilizados para a seleção dos pacientes contemplaram a exclusão de pacientes que apresentassem defeitos da hemostasia ou fizessem uso de qualquer medicação que interferisse com ela. Além disso, foram escolhidos pacientes que pudessem tolerar as adaptações fisiológicas que ocorrem durante a hemodiluição. Nenhum paciente com obesidade foi incluído no estudo. A idade deles variou entre 16 e 68 anos. Os extremos de idade não constituem contraindicação para a hemodiluição. Ela já foi realizada em pacientes pediátricos e geriátricos, com sucesso. Stein et al. (1991) utilizaram-na em 15 crianças com idade variando entre 1,5 e 17 anos submetidas à cirurgia para correção de defeito cardíaco congênito. Diminuíram, durante o período de circulação extracorpórea, o hematócrito para 17,9%. Não houve nenhuma morte neste grupo e eles consideraram a hemodiluição profunda segura, mesmo nas crianças com cardiopatia cianótica. Já Vara-Thorbek e Guerrero-Fernandes Marcote (1985) fizeram uso dela em pacientes geriátricos (idade superior a 60 anos) e concluíram que estes possuem intacta a capacidade de adaptação às alterações decorrentes da hemodiluição e que este procedimento é seguro nesta faixa etária. O fator limitante é a reserva funcional que cada paciente possui.

Dos treze pacientes incluídos no estudo, dez foram classificados como estado físico A.S.A I e os restantes como A.S.A II. Todos os três pacientes classificados como A.S.A. II apresentavam hipertensão arterial, motivo que não contraindicou a inclusão no trabalho. Um dos pacientes apresentou arritmia no final do procedimento anestésico e permaneceu intubado por mais seis horas, na Unidade de Terapia Intensiva, e evoluiu bem, sem quaisquer outros problemas. Este paciente foi submetido à prostatectomia oncológica, tinha diagnóstico de hipertensão arterial e apresentava 68 anos de idade. Um fator mais limitante do que a própria diminuição do valor do hematócrito durante o processo de hemodiluição é o volume de líquido que precisa ser infundido para a manutenção da volemia. O volume médio de sangue retirado para a obtenção do hematócrito de 30% e de 20% foi de 1158,15 e 2211,31 mililitros, respectivamente. O volume de sangue retirado para a obtenção do hematócrito de 20% variou de 1150 a 3360 mililitros, com mediana de 2160 ml. Considerando que para cada mililitro de sangue retirado houve a infusão de 3 (três) mililitros de ringer com lactato, os pacientes receberam volume de ringer com lactato que variou de 3.450 a 10.080 mililitros. Para muitos pacientes, essa quantidade de líquidos infundida pode ser excessiva e acarretar sobrecarga no

sistema cardiovascular (DUPUIS; NGUYEN, 1995; KREIMEIER; MESSMER, 2002; MEIER et al., 2003; MONK, 2005; MOORE; MOORE; SAUAIA, 1997). Provavelmente foi o que aconteceu com o paciente que necessitou de internação na Unidade de Terapia Intensiva após o procedimento cirúrgico. Alternativas para se evitar que grande quantidade de líquidos seja administrada durante a hemodiluição já foram testadas. Uma delas é o uso de soluções coloidais, com as quais é possível fazer a reposição com a proporção de 1(um) mililitro de coloide para cada mililitro de sangue retirado (LAKS et al., 1976; LY; XU, 2008; MURRAY, 2004; OTSUKI et al., 2007; REHM et al., 2000). Outra opção é o uso de solução salina a 7,5% (ARAÚJO, 2008). Quando se infunde grande volume de solução cristaloide, os pacientes apresentam edema generalizado, sobretudo nas regiões favorecidas pela ação da gravidade. Assim, pacientes que ficam em decúbito ventral apresentam edema facial enorme ao final da cirurgia. A formação deste edema demonstra que a maior parte do líquido infundido deixa o compartimento vascular e se concentra no interstício. A infusão de solução coloidal diminui este problema, mas existe a recomendação de que não se deve ultrapassar o volume de 20 ml/Kg/dia, o que limita o uso nas tentativas de hemodiluições profundas. Como o objetivo deste estudo era o de verificar o efeito da profundidade da hemodiluição na hemostasia, procurou-se diminuir o número de fatores que pudessem interferir na análise dos resultados e optou-se pelo uso exclusivo da solução cristaloide. A solução de ringer com lactato foi a escolhida por ser a mais utilizada pelos anestesiológicos.

O cálculo do volume de sangue a ser removido para se atingir o hematócrito desejado foi feito pela fórmula de Gross (1983), mas nem todos os pacientes atingiram o alvo pretendido (Tabela 4.5), já que do ponto de vista prático não é fácil concatenar a velocidade de infusão com a velocidade de retirada. Além disso, o valor do hematócrito pode variar em decorrência das adaptações do organismo à hemodiluição (BRECHER; ROSENFELD, 1994). Isso deveria estar minimizado pelo fato da adoção de tempos de espera semelhantes para a coleta das amostras para os exames e de se ter colhido essas amostras antes que hemodiluições adicionais ocorressem devido a sangramento intraoperatório. Os pacientes tinham hematócrito médio de 39,36% antes do processo de hemodiluição e atingiram o hematócrito médio de 25,95% em M2 e de 21,85% em M3. A mediana nos momentos M1, M2 e M3 foi de 40, 26 e 21, respectivamente. Assim, apesar de todo o cuidado utilizado na execução do protocolo de hemodiluição, em alguns pacientes o alvo não foi atingido. Isso foi observado também com a taxa de hemoglobina. Os pacientes tinham hemoglobina média de 13,50 g/dl antes do processo de hemodiluição e atingiram a taxa de 8,73 g/dl em M2 e de

7,25g/dl em M3. A mediana nos momentos M1, M2 e M3 foi de 13, 9 e 6,90 g/dl, respectivamente.

Na hemodiluição *in vitro* os valores alvos de hematócrito foram atingidos, haja vista a inexistência de mecanismos compensatórios e a praticidade da execução. Utilizou-se a fórmula $C1V1 = C2V2$ para se conseguir o hematócrito alvo de 30% e 20%. Konrad et al. (1999) utilizaram método mais simples para a obtenção dos hematócritos alvos. Produziram dois graus de hemodiluição em um modelo *in vitro*, a hemodiluição a 33%, na qual adicionaram a duas partes de sangue uma parte da solução a ser testada e a hemodiluição a 66%, na qual adicionaram a uma parte de sangue duas partes da solução a ser testada. Extrapolando este modelo *in vitro* para um modelo *in vivo*, a hemodiluição para 33% corresponderia a uma expansão plasmática de 25ml/Kg e a hemodiluição para 66% a uma expansão plasmática de 50 ml/Kg. Para produzir uma hemodiluição semelhante à infusão de 1 (um) litro de salina em uma pessoa de 70 Kg, Ruttman, James e Viljoen (1996) adicionaram 1 (um) mililitro de salina a 4 (quatro) mililitros de sangue total.

No processo de hemodiluição *in vivo* a avaliação de alguns atributos foi realizada também nos momentos M4 (trinta minutos após a reposição do sangue retirado na hemodiluição) e M5 (cerca de 180 minutos após o término da cirurgia). Nestes dois momentos adicionais, a hemostasia não foi avaliada, já que havia a interferência de inúmeros outros fatores que não poderiam ser controlados. Além disso, não seria possível, nestes dois momentos, fazer a comparação com as amostras colhidas do modelo *in vitro*. Nota-se que houve, em M4 e M5, a recuperação dos valores da hemoglobina e do hematócrito. Esses valores não atingiram o valor aferido em M1, o que demonstra a perda sanguínea durante o procedimento cirúrgico.

Os atributos hemodinâmicos (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca) mantiveram-se estáveis durante todo o processo de hemodiluição. A pressão arterial sistólica diminuiu em M2 (diferente estatisticamente de M1), mas não houve diferença entre M2 e M3. Não houve, para a pressão arterial diastólica, diferença entre M1, M2 e M3. Da mesma forma, não ocorreu diferença, nos três momentos, para a pressão arterial média e para a frequência cardíaca. Este comportamento hemodinâmico é o usual durante o processo de hemodiluição. Quando o volume retirado é adequadamente reposto (quantidade e velocidade), não existe alteração importante nos atributos hemodinâmicos (MATHRU et al., 1991; MONK et al., 1997; SHANDER; GOODNOUGH, 2006; SHANDER; RIJHWANI, 1994). A estabilidade hemodinâmica esteve preservada em todos os momentos do processo de hemodiluição. Nenhum desequilíbrio hemodinâmico

interferiu, portanto, com o processo de coagulação, já que todas as amostras sanguíneas para análise foram colhidas antes que qualquer perda sanguínea adicional ocorresse.

A manutenção da volemia nos pacientes hemodiluídos é de fundamental importância para se evitar transtornos metabólicos (WEISKOPF et al., 1998) e também outros problemas poucos comuns como a translocação bacteriana e de endotoxinas da mucosa intestinal para a circulação sistêmica (DIEBEL; TYBURSKI; DULCHAVSKY, 2000; KLEEN et al., 1996). Kreimeier e Messmer (2002) reforçaram, por conta disso, a manutenção da volemia como fator essencial para realização da hemodiluição.

As adaptações fisiológicas que ocorrem durante o processo de hemodiluição normovolêmica aguda são o aumento da perfusão tecidual, o aumento do débito cardíaco, pela diminuição da viscosidade sanguínea e da resistência vascular periférica, o aumento do retorno venoso e da força contrátil do coração, o aumento do fluxo sanguíneo tecidual para o coração e para o sistema nervoso central (redistribuição do fluxo sanguíneo) e o aumento da extração de oxigênio pelos tecidos (CRYSTAL; SALEM, 2004; GILLON; DESMOND; THOMAS, 1999; GOODNOUGH, 2002; ICKX; RIGOLET; van der LINDEN, 2000; KREIMEIER; MESSMER, 1996; LAKS et al., 1974). Pode-se esperar que os territórios mais nobres terão menor chance de sofrer isquemia, pois a regulação da oxigenação na microcirculação, na vigência de anemia, se faz de forma distinta em cada órgão (VAN BOMMEL et al., 2008). Durante a anestesia, os pacientes toleram melhor a hemodiluição, pois no ato anestésico a oferta de oxigênio é maior (oferece-se fração inspirada maior de oxigênio) e o consumo de oxigênio é menor, principalmente nos pacientes que tiveram a musculatura bloqueada pelo uso de relaxantes musculares ou naqueles com leve grau de hipotermia. A oferta de oxigênio a 100% durante o procedimento anestésico aumenta a quantidade de oxigênio dissolvido no plasma e, conseqüentemente, a margem de segurança durante o procedimento (HABLER et al., 2002). Apesar dessa segurança, existe um valor de hematócrito ou hemoglobina (valor crítico) abaixo do qual o organismo começa a sofrer. Van Woerkens, Trouwborstand e Van Lanschot (1992) tentaram encontrar esse valor crítico e determinaram que quando a hemoglobina está com valor abaixo de 4,0g/dl ocorre descompensação entre a oferta e o consumo de oxigênio, mesmo nos pacientes sob anestesia geral. Os achados descritos acima deram embasamento para a realização de hemodiluições mais profundas.

A hemodiluição normovolêmica em níveis mais profundos foi utilizada por alguns raros autores, como Stein et al. (1991) e Fontana et al. (1995), que hemodiluíram crianças para valores de hematócrito próximos a 18% e Mathru et al. (1991) que hemodiluíram

pacientes adultos submetidos à revascularização do miocárdio para valores de hematócrito tão baixos quanto 15%. A segurança deste procedimento foi semelhante à encontrada nas crianças. Não se encontrou sinais de isquemia miocárdica durante o procedimento cirúrgico. Nestes trabalhos, o foco foi a adaptação do organismo à diminuição da oferta de oxigênio. Em nenhum deles a coagulação sanguínea foi avaliada.

Dos estudos que avaliaram o efeito da hemodiluição normovolêmica aguda na coagulação, muitos utilizaram apenas modelos com hemodiluição moderada (hematócrito próximo a 30%). Estudos que avaliaram o efeito da hemodiluição profunda (hematócrito de 20%) na coagulação foram realizados com modelos *in vitro* de hemodiluição (Egli et al., 1997; ROCHE et al., 2002).

Considerando que a eficácia da hemodiluição normovolêmica no tocante à economia de hemácias e diminuição de transfusões homólogas está relacionada à sua profundidade, é mais provável que hemodiluições profundas promovam maior economia de sangue homólogo (BRYSON; LAUPACIS; WELLS, 1998; CROSBY, 1958; CUTLER, 1984; ERETH; OLIVER; SANTRACH, 1994; FELDMAN; ROTH; BJORAKER, 1995; MATOT et al., 2002; NAPIER et al., 1997, SEGAL et al., 2004). Desta forma, a avaliação *in vivo* da coagulação sanguínea nesses níveis se torna necessária, apesar de não ser sistematicamente explorada (MCLOUGHLIN et al., 1996). Nesse estudo a hemodiluição foi realizada nas duas formas: *in vivo* e *in vitro* e foram utilizadas, como controle, amostras sanguíneas dos mesmos pacientes antes da realização da hemodiluição. Além disso, foram utilizados dois níveis diferentes de hemodiluição: a moderada (hematócrito reduzido para 30%) e profunda (hematócrito reduzido para 30%).

Além da maioria dos trabalhos terem sido realizados com modelo de hemodiluição *in vitro* e com diferentes níveis de hemodiluição, existe ainda outro fator que dificulta a completa compreensão do efeito da hemodiluição na coagulação: a utilização de diferentes soluções para a reposição volêmica. Alguns autores (KUITUNEN et al., 1993; MUNSCH et al., 1988). utilizaram coloides para a reposição enquanto outros (ARAÚJO, 2008; MONK et al., 1995) utilizaram cristaloides. O tipo de líquido de reposição pode influenciar sobremaneira os resultados dos testes de coagulação. Ruttmann, James e Aronson (1998) utilizaram, em modelo de hemodiluição *in vivo*, o hydroxyethyl starch (200/0.5) e compararam-no, no tocante à coagulação, com a solução salina. Concluíram que mesmo as soluções cristaloides podem afetar a coagulação, pois nas hemodiluições moderadas (hematócrito de 30%), o uso de solução salina a 0,9% melhora a coagulação. No presente estudo houve a preocupação em minimizar os fatores que pudessem afetar os resultados e

impedir que qualquer conclusão fosse tirada. Desta forma, foram colhidas amostras de sangue antes do processo de hemodiluição e cada paciente serviu de controle para si mesmo. Além disso, a reposição do volume de sangue foi feita exclusivamente com a solução de ringer com lactato e os exames para avaliação da coagulação foram realizados em amostras coletadas nos momentos iniciais da cirurgia, antes que hemodiluições adicionais, decorrentes do sangramento cirúrgico, tivessem ocorrido.

Segundo Conseiller, Ozier e Rosencher (2000), um dos critérios para uso da hemodiluição é que a hemorragia cirúrgica seja sensivelmente maior que a quantidade de sangue a ser extraída no processo de hemodiluição normovolêmica. Neste estudo, os pacientes foram submetidos a cirurgias de grande porte e de especialidades cirúrgicas diversas. Em todas as cirurgias havia a expectativa de grande perda sanguínea no período intraoperatório. Dessa forma, é possível que os pacientes tenham se beneficiado da hemodiluição no que tange à redução de transfusão homóloga, já que se preconiza a transfusão de hemácias apenas nos pacientes que apresentam valores de hemoglobina menores do que 6 g/dl (GOODNOUGH et al., 2005; GREENBURG, 1995; TASK [...], 1996). Levando-se em consideração que os valores de hemoglobina no momento da alta da sala de recuperação pós-anestésica (M5) foi de $10,43 \pm 1,61$ e que nenhum dos pacientes necessitou de transfusão, presume-se que a hemodiluição foi eficaz em evitar as transfusões homólogas. Avaliar o efeito da hemodiluição no tocante à redução da frequência da transfusão homóloga é uma tarefa difícil e essa dúvida ainda existe, apesar dos inúmeros trabalhos que tentaram dirimi-la (COPLEY et al., 1999; GOODNOUGH; MONK; BRECHER, 1998; HÖHN et al., 2002; HUR; HUIZENGA; MAJOR, 1992; KAHRAMAN et al., 1997; MONK et al., 1995; OLSFANGER et al., 1993).

Ao estudar os atributos hemodinâmicos durante a hemodiluição normovolêmica, Jones, Whitten e Monk (2004) demonstraram a equivalência das soluções coloidais (albumina 5%, dextran 6%, e hidroxietilamido) e das soluções cristaloides (solução de ringer com lactato) como líquidos de reposição. A frequência cardíaca e a pressão capilar pulmonar mantiveram-se estáveis e o consumo de oxigênio não se alterou com as diferentes soluções utilizadas. Ocorreu, no entanto, diminuição da pressão arterial média com todos os tipos de líquidos utilizados, mas a redução da pressão arterial média foi maior com a albumina e com o ringer com lactato. Este mesmo grupo (JONES et al., 2003) avaliou a influência do tipo de solução utilizada (coloide ou cristaloides) na coagulação por meio da tromboelastografia, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado e concentração do fator VIII. Avaliaram o efeito das soluções de ringer com lactato, albumina a 5%, dextran 70 a 6% e hidroxietilamido a 6% e demonstraram que a utilização de hidroxietilamido ou dextran atenua

o estado de hipercoagulabilidade relacionado à cirurgia. Concluíram que a solução de ringer com lactato e a de albumina são indicadas para os pacientes que têm maior risco de sangramento e possibilidade de transfusão sanguínea no intraoperatório enquanto que as soluções de dextran e de amido são mais apropriadas para pacientes com maior risco de desenvolver fenômenos tromboembólicos.

A hemodiluição normovolêmica aguda provoca diluição proporcional de todos os fatores de coagulação e plaquetas, portanto, intuitivamente, espera-se encontrar piora do processo de coagulação sanguínea nos pacientes hemodiluídos (RUTTMAN; JAMES; VILJOEN, 1996). Entretanto o que ocorre é um estado de hipercoagulação, que foi muito bem descrito por alguns autores (EGLI et al., 1997; NG; LAM; CHAN, 2002; RUTTMANN; JAMES; ARONSON, 1998). Esse efeito foi observado nas hemodiluições moderadas (hematócrito próximo a 30%) e foi mais evidente com o uso de soluções cristaloides. Egli et al. (1997) acreditam que a causa seja um desequilíbrio entre os fatores pró-coagulantes e os fatores anticoagulantes naturais, sendo a proteína C e a antitrombina III mais sensíveis à hemodiluição. No entanto, Gorton, Lyons e Manraj (2000) questionaram a hipótese dessa hipercoagulabilidade ser causada pela hemodiluição moderada, já que encontraram, com o uso de um tromboelastógrafo, estado de hipercoagulabilidade nos pacientes que estavam aguardando a realização de anestesia regional, mesmo antes da administração de qualquer medicamento ou solução de hidratação. A hipótese provável para esse achado é que a liberação de catecolaminas decorrente da ansiedade pré-operatória tenha acarretado desgranulação plaquetária e consequente agregação das mesmas.

Tobias et al. (1998) demonstraram que a albumina interfere com o processo de coagulação de maneira mais intensa e mais rápida do que as outras soluções utilizadas para reposição sanguínea (hidroxietilamido e solução salina a 0,9%). O hidroxietilamido e o dextran também interferem no processo de coagulação. Eles produzem disfunção plaquetária e diminuição do fator VIII (Egli et al. 1997). O dextran facilita a fibrinólise e parece exercer um efeito de “revestimento” no endotélio vascular e nas plaquetas, diminuindo com isso a adesividade plaquetária e aumentando o tempo de sangramento (LINDEN, 2006). Por estas razões e também por ser muito utilizada na prática diária da anestesia, a solução para a reposição volêmica durante a hemodiluição normovolêmica foi a de ringer com lactato. Outra opção seria a própria solução salina a 0,9%, pois Boldt et al. (2002) compararam-na com a solução de ringer com lactato para a hidratação intraoperatória de pacientes submetidos à cirurgia abdominal e concluíram que ambas não produziram quaisquer alterações na

coagulação sanguínea, havendo apenas maior frequência de acidose no grupo que foi hidratado com a solução salina.

Após a hemodiluição houve diminuição da temperatura em M2. A mediana diminuiu de 36,10 °C em M1 para 35,60 em M2, permanecendo próxima a este valor (36,70) em M3. Houve diferença estatística entre M1 e M2, mas não entre M1 e M3 e nem entre M2 e M3. Houve preocupação no planejamento deste protocolo experimental em se prevenir a diminuição da temperatura, já que esta, por si só, pode afetar a coagulação. No entanto, apesar de se ter infundido líquidos pré-aquecidos e de se ter utilizado manta térmica, houve diminuição da temperatura corporal em M2 e esses valores voltaram aos valores pré-diluição em M3. Acreditamos que o período de hipotermia tenha sido muito curto e que não tenha acarretado alterações substanciais na hemostasia. O processo da hemodiluição planejada provoca perda pequena de calor, diferente do que ocorre na hemodiluição decorrente de trauma. Nesta situação, ocorre grande perda volêmica abrupta e a temperatura diminui acentuadamente, a ponto de produzir sequestro de plaquetas e alterar sobremaneira a coagulação (SHAZ et al., 2009). Dirkmann et al. (2008) estudaram o efeito da hipotermia e da acidose sobre a coagulação sanguínea num modelo *in vitro* no qual submeteram amostras de sangue total a diferentes temperaturas e condições de pH e constataram que, em condições de normotermia, a acidose não interferiu sobre a formação e estabilidade do coágulo. Porém a hipotermia por si só, e, principalmente, associada à acidose, prejudicou a coagulação, mas não a lise do coágulo. A hipotermia também causa sequestro de plaquetas no fígado e interfere na função plaquetária de forma direta. Em consonância com os relatos anteriores, Webster e Mahdy (2004) concluíram que a manutenção da temperatura corpórea diminui a perda sanguínea intraoperatória, pois a hipotermia tem efeito deletério direto sobre a função plaquetária.

Não há um consenso sobre a definição de hipotermia, entretanto a maioria dos estudos considera valores de temperatura abaixo de 35°C. A hipotermia diminui a atividade da cascata de coagulação, dos processos enzimáticos, reduz a síntese dos fatores de coagulação e interfere na função plaquetária. As alterações na coagulação sanguínea causadas pela hipotermia são, no entanto, prontamente revertidas à medida que o paciente é reaquecido e a temperatura atinge seu valor habitual (HARDY; MOERLOOSE; SAMAMA, 2006).

Tanto o pH quanto a pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂) mantiveram-se constantes durante o processo de hemodiluição, não sendo, portanto, fatores que pudessem influenciar no processo de coagulação. A mediana variou de 7,40 a 7,42 (Tabela 4.11) e não houve diferença estatística entre os momentos em que foi feita a avaliação. A pressão parcial

de gás carbônico (PaCO_2) também sofreu pequena oscilação entre os momentos, havendo diferença estatisticamente significativa apenas entre os momentos M1 e M3 e entre M3 e M5. Bolsas de sangue armazenadas durante algum tempo apresentam pH baixo (entre 6,9 e 7,1) devido ao metabolismo anaeróbico das hemácias e devido à presença do ácido cítrico (VANE; POTÉRIO; BRÁS, 2006). Isso explica a acidose encontrada nos pacientes que recebem transfusões maciças. Diferentemente do que ocorre com as bolsas armazenadas durante algum tempo, as bolsas de sangue proveniente do processo de hemodiluição não apresentam alterações do pH e do potássio. Aqui, neste estudo, o pH e a PaCO_2 apresentaram-se constantes em todos os momentos, mas houve alterações significativas do excesso de base (BE) e do bicarbonato plasmático. O comportamento de ambos foi muito semelhante, ou seja, em M3 o excesso de base ficou mais negativo e o bicarbonato diminuiu em relação a M1. Isso demonstra que o processo de hemodiluição profunda pode produzir algum grau de sofrimento celular. O aumento do lactato nos momentos M2 e M3 corrobora esta ideia e confirma que este teste é mais sensível para detectar sofrimento celular, já que o detectou mesmo no momento da hemodiluição moderada. Houve normalização dos valores do excesso de base e do lactato plasmático em M4 e M5, momentos em que já havia ocorrido a devolução do sangue retirado. Nestes mesmos momentos, houve aumento do bicarbonato plasmático, que suplantou os valores pré-hemodiluição. Isso já era esperado, pois o citrato de sódio, anticoagulante presente nas bolsas de coleta, reage com o lactato plasmático e há a formação de bicarbonato de sódio (BEER; ROCHA, 2004; DIETRICH et al., 1990; HARDY; MOERLOOSE; SAMAMA, 2006).

O cálcio, importante íon no processo de coagulação, também não sofreu oscilações durante o processo de hemodiluição e nem após a devolução do sangue retirado, ou seja, este também não foi um fator que afetou a coagulação. O cálcio ionizado é de vital importância para muitas funções celulares e participa de diversas etapas da coagulação sanguínea, tanto que é chamado de fator IV da coagulação. Ele é necessário para o agrupamento dos fatores de coagulação com a superfície das plaquetas e endotélio vascular. É essencial para a polimerização da fibrina e também participa da fibrinólise ao ativar a proteína C (FRIES; INNERHOFER; SCHOBERSBERGER, 2009). A concentração do cálcio iônico, apesar de sofrer oscilação durante o processo de hemodiluição, manteve-se dentro da faixa da normalidade. O citrato, presente nas bolsas onde foi coletado o sangue durante a hemodiluição, liga-se ao cálcio ionizado e diminui sua concentração. Isso acontece quando o sangue é devolvido. Desta forma, é fundamental a reposição do cálcio neste momento, pois a

sua diminuição abrupta pode acarretar piora do processo de coagulação e do desempenho do coração (MARTINS; ZUCCOLOTTO, 2006).

Neste estudo, a coagulação foi avaliada pela contagem de plaquetas, pelo TP (tempo de protrombina), INR (international normalized ratio), TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativado), TT (tempo de trombina) e quantificação do fibrinogênio. O tempo de protrombina foi introduzido por Quick, em 1935. Para a sua realização, adiciona-se tromboplastina tecidual à amostra de sangue. Ele avalia, de forma específica, a via extrínseca da coagulação. É sensível, desta forma, à diminuição do fator VII, mas está prolongado também nos pacientes com deficiências dos fatores II, V e X, bem como nos portadores de doenças hepáticas, nos portadores de deficiência da vitamina K e nos pacientes que utilizam a heparina. Seu resultado é expresso em segundos. Existe outra maneira de se apresentar este resultado, ou seja, por meio do INR (international normalized ratio) que é obtido pela divisão do TP do paciente pelo TP do controle que é específico para cada reagente (tromboplastina). Apesar das amostras serem processadas todas no mesmo dia da coleta, guardou-se parte de cada amostra para posterior verificação. Os resultados apresentados aqui foram os obtidos neste processo de reavaliação, ou seja, todas as amostras foram processadas no mesmo dia, o que nos permite utilizar tanto o TP quanto o INR para a expressão dos resultados. No entanto, Roche et al. (2003) demonstraram que o armazenamento de sangue para posterior verificação pode alterar os resultados dos testes de coagulação. Discutiram que o uso do citrato de sódio e a refrigeração prejudicam a análise posterior por meio da tromboelastografia e demonstraram que o estado de hipercoagulação presentes nas hemodiluições moderadas não pode ser demonstrado em amostras citratadas. No presente estudo, as amostras foram colhidas em frascos que continham citrato. O efeito do citrato nos testes convencionais ainda não foi avaliado. Se existe algum, ele incidiu em ambos os modelos de hemodiluição.

Para a realização do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) adiciona-se à amostra de sangue uma substância ativadora (caolin) e depois o fator plaquetário 3 (PF3) e cronometra-se o tempo para a formação do coágulo. Este teste avalia a via intrínseca da coagulação. O termo “tromboplastina parcial” indica que o reagente contém fosfolípide (para mimetizar a membrana da plaqueta), mas este reagente não é um fator tecidual, o que diferencia este teste do tempo de protrombina. O TTPA mensura todos os fatores pró-coagulantes, exceto os fatores VII e XIII, sendo útil, portanto, na monitorização da terapêutica com heparina e na determinação de deficiências dos fatores VIII e IX (LOURENÇO, 2001).

Para a realização do tempo de trombina (TT) adiciona-se trombina à amostra de sangue e o tempo de formação do coágulo é cronometrado. Esse teste avalia o tempo de

conversão do fibrinogênio em fibrina, última fase da coagulação e está alterado nas hipofibrinogenemias ou disfibrinogenemias.

A quantificação do fibrinogênio (teste de Claus) é feita após se adicionar grande quantidade de trombina ao plasma diluído. O tempo para a coagulação dependerá, desta forma, exclusivamente, da concentração de fibrinogênio. A concentração do fibrinogênio está diminuída nos pacientes com coagulação intravascular disseminada, doença hepática ou neoplasia disseminada. Por outro lado, a concentração de fibrinogênio está aumentada nos pacientes com processos inflamatórios ou infecciosos, nos portadores de síndrome nefrótica, nas gestantes e no período pós-operatório de grandes cirurgias (CURRY; PIERCE, 2007).

Horlocker et al. (2001) fizeram um estudo retrospectivo para avaliar a precisão dos testes de coagulação na indicação das transfusões nos pacientes submetidos à cirurgia de coluna. Os testes mais sensíveis e específicos foram o INR, o TP e o TTPA, tendo o INR a sensibilidade de 94% e especificidade de 88%; o TP a sensibilidade de 90% e especificidade de 64%; o TTPA a sensibilidade de 85% e a especificidade de 64%. Esses autores consideraram estes testes de coagulação bons orientadores na decisão e indicação de transfusão de hemocomponentes. No entanto, Moor, Woolley e Midwinter (2009) acreditam que a tromboelastografia e a tromboelastometria sejam testes mais adequados do que os testes convencionais para a avaliação da coagulação sanguínea, já que as coagulopatias podem ser produzidas tanto pela depleção dos fatores de coagulação quanto pela fibrinólise. Essas técnicas, segundo esses autores, permitem monitorização mais acurada da coagulação sanguínea como um todo e particularmente em situações onde os testes convencionais não são tão sensíveis. Como objetivo do trabalho era comparar a hemostasia nos modelos de hemodiluição *in vivo* e *in vitro*, quaisquer métodos poderiam ser utilizados, tanto os testes convencionais quanto a tromboelastografia. A opção pelos testes convencionais se deveu à disponibilidade dos mesmos na rotina do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Houve diminuição do número de plaquetas em M2 e em M3. O valor médio da contagem de plaquetas foi de 222.000/dl em M1, 164.000/dl em M2 e 122.700/dl em M3. Apesar de existir diferença significativa entre estes três momentos, o valor médio da contagem esteve acima dos valores mínimos necessários para a normalidade do processo de coagulação. Os valores expressos na forma de mediana tiveram o mesmo comportamento. No entanto, o desvio-padrão foi grande, o que demonstra que a contagem de plaquetas circulantes pode não representar a totalidade das plaquetas do organismo, já que elas podem estar armazenadas em outros locais. Houve, em M1, um paciente com contagem plaquetária de

93.000/dl. Não se detectou, neste paciente, durante a avaliação pré-operatória, qualquer anomalia da coagulação. Houve um paciente que apresentou contagem de 21.000/dl em M3, ao final da hemodiluição profunda. Se o comportamento da contagem de plaquetas dos outros pacientes fosse semelhante à contagem deste paciente, a utilização de hemodiluição profunda deveria ser reavaliada. Iselin et al.(2001) e SPAHN et al. (2001) demonstraram, num modelo *in vitro*, que a diminuição isolada do hematócrito, porém com a manutenção dos valores normais de plaquetas e fatores de coagulação, não altera a formação de coágulos. Este achado rebate as recomendações de que, para preservar os mecanismos de coagulação, é necessário transfundir hemácias para manter o hematócrito em pelo menos 30%.

Singbartl et al. (2003) postularam um modelo para descrever e quantificar as alterações hemostáticas durante a hemodiluição e propuseram que, em certas circunstâncias, a diminuição nos valores de fibrinogênio e plaquetas pode ser o fator limitante no procedimento, alcançando níveis críticos mesmo com hematócrito aceitável. E complementam que, durante a hemodiluição extrema, não só os valores de hemoglobina e hematócrito devem ser considerados como gatilho de transfusão, mas também o perfil hemostático do paciente. Referem, ainda, que a trombocitopenia dilucional raramente limita a hemodiluição, porém a diminuição do fibrinogênio plasmático pode limitá-la, o que denota a importância da avaliação prévia da coagulação sanguínea quando se pretende realizar a hemodiluição normovolêmica aguda.

Ng, Lam e Chan (2002) encontraram diminuição significativa nos valores da contagem de plaquetas e do fibrinogênio plasmáticos após a retirada de 30% da volemia de pacientes submetidos à hemodiluição normovolêmica aguda. Apesar disso, a avaliação de alguns parâmetros da coagulação denotou que ocorreu um processo de hipercoagulação nestes pacientes. Houve diminuição do fibrinogênio e da antitrombina III proporcionalmente maior que a da hemoglobina no decorrer da hemodiluição, demonstrando que a antitrombina III é mais sensível à hemodiluição. Vale ressaltar que as plaquetas e o fibrinogênio, apesar de diminuídos, não atingiram valores abaixo dos considerados normais. O estado de hipercoagulabilidade pode ser explicado pelos achados de Tuman et al. (1987). Esses autores demonstraram que a perda progressiva de sangue aumenta a concentração da renina, da angiotensina e das catecolaminas. As catecolaminas, por sua vez, aumentam a adesividade plaquetária para compensar a plaquetopenia decorrente da perda sanguínea. Talvez seja isso que ocorra no processo de hemodiluição *in vivo*: o estresse cirúrgico e o trauma tecidual melhoram a adesividade plaquetária para compensar a plaquetopenia decorrente da hemodiluição. Isso explica a hipercoagulabilidade encontrada por alguns durante o processo de

hemodiluição (INNERHOFER et al., 2002; RUTTMANN, 2002). Para Fries, Innerhofer e Schobersberger (2009), na coagulopatia induzida pelo trauma, a reposição de plaquetas só está formalmente indicada quando a contagem plaquetária apresentar valores inferiores a 50.000/dl em pacientes previamente saudáveis e valores inferiores a 100.000 nos pacientes que fazem uso de algum medicamento que interfira na função plaquetária ou apresentem disfunção plaquetária congênita prévia. Nesse estudo, dois pacientes apresentaram contagem abaixo de 100.000/dl em M3, momento em que se atingiu a hemodiluição profunda. Diferentemente do que acontece durante a coagulopatia dilucional decorrente do trauma e reposição hídrica, aqui as bolsas de sangue poderiam ser devolvidas a qualquer momento e resolver o problema. A devolução do sangue retirado é feita, geralmente, após o término da etapa de maior sangramento, preferencialmente na fase final da cirurgia. Isso ajuda na economia de sangue homólogo. No entanto, as bolsas de sangue devem ser devolvidas antes do momento planejado quando ocorre instabilidade hemodinâmica ou quando ocorre alteração visível do processo de coagulação.

A observação de que a hemodiluição produz um estado de hipercoagulação foi notada por Tocantins, Carrol e Holburn (1951) e depois por Monkhouse (1959). Estudos posteriores confirmaram estes achados nas hemodiluições realizadas com cristaloides (EGLI et al., 1997; RUTTMANN; JAMES; VILJOEN, 1996). Vinnazzer et al. (1975) encontraram um estado de hipercoagulação no grupo que foi hemodiluído com solução salina e apenas pequenas alterações no grupo que foi hemodiluído com hidroxietilamido. Todavia, nestes estudos todos, não se conseguiu determinar se o estado de hipercoagulação foi provocado pela reposição com a solução salina ou pela cirurgia. O aparente estado de normalidade da coagulação com a utilização do hidroxietilamido pode ser interpretado de duas formas: ou o amido tem pouca influência na coagulação ou ele contrabalança o estado de hipercoagulação produzido pela cirurgia.

O fibrinogênio é o primeiro fator da coagulação a ter a sua concentração plasmática diminuída durante perdas sanguíneas extensas (CIAVARELLA et al., 1987, MANNUCCI; FEDERICI; SIRCHIA, 1982). Fries et al. (2006) conseguiram reverter, com a adição de fibrinogênio, a coagulopatia dilucional. Utilizaram um modelo *in vitro* de hemodiluição com coloides e cristaloides. A falta de fibrinogênio compromete a fase final da coagulação, a conversão do fibrinogênio em fibrina. A administração de fibrinogênio reestabelece a normalidade, tanto quando a reposição volêmica é realizada com cristaloides quanto com coloides (MITTERMAYR et al., (2007). Resultado oposto foi encontrado por De Lorenzo et al. (2006) que, também em um modelo *in vitro* adicionaram fibrinogênio às amostras, mas só

conseguiram reverter a coagulopatia das hemodiluições produzidas por salina e não pelo hidroxietilamido.

No presente estudo os valores de fibrinogênio sanguíneo tiveram diminuição significativa nas duas etapas da hemodiluição *in vivo* (M2 e M3), possivelmente pela diluição em si e também pelo alto consumo. Na hemodiluição branda (M2), o valor médio da concentração plasmática atingiu o valor de $114,6 \pm 26,87$ (média $\pm$ desvio padrão) e, na hemodiluição profunda (M3), o valor de $106,4 \pm 35,82$. No processo de hemodiluição *in vitro* o comportamento do fibrinogênio foi semelhante ao apresentado *in vivo*, ou seja, não houve diferença estatística entre os valores do fibrinogênio *in vivo* com os do fibrinogênio *in vitro*. Considerando que no momento em que se atingiu a hemodiluição profunda (M3), a cirurgia já se encontrava em andamento, o fibrinogênio no modelo *in vivo* deveria apresentar valor menor do que no modelo *in vitro*, por conta do consumo.

Nesse estudo, em todos os testes utilizados para avaliação da coagulação *in vivo*, ocorreu alteração em M2 e M3 em relação ao momento pré-hemodiluição (M1). Houve aumento do tempo de protrombina em M2 e em M3 e $M1 \neq M2 \neq M3$. Houve aumento do INR em M2 e M3, também, mas $M1 = M2$ e $M2 \neq M3$ e $M2 \neq M3$. Esses dois testes, a princípio, deveriam apresentar comportamentos semelhantes, já que são, na essência, a mesma coisa. O TTPA aumentou em M2 e M3, mas esse aumento só foi significativo na comparação entre M3 e M1. A mesma coisa ocorreu com o TT. Ruttmann, James e Aronson (1998) sugeriram que a hemodiluição por si pode induzir a formação de trombina com consequente diminuição do fibrinogênio e da antitrombina III, causando um estado de hipercoagulação clinicamente significativo e observado em muitos estudos *in vivo*. Não se conseguiu, neste estudo, detectar este estado de hipercoagulação, mesmo durante a hemodiluição moderada. Não foi possível determinar se os testes de coagulação não foram sensíveis a ponto de detectá-lo ou se de fato a hipercoagulação não ocorreu. Clinicamente, ela não foi perceptível. Talvez a tromboelastografia possa ser sensível a essa alteração, tornando-a mais facilmente detectável.

São raros os estudos com hemodiluição profunda *in vivo*. Lang et al. (2002) relataram um caso clínico no qual um paciente foi submetido à cirurgia para exérese de hemangioma gigante de língua. Foram utilizadas várias técnicas de preservação sanguínea como hipotensão induzida, injeção de álcool no tumor, aplicação de cola de fibrina, autotransfusão de sangue aspirado e a hemodiluição normovolêmica. No momento de hemodiluição mais profunda, a hemoglobina atingiu o valor de 4,2 g/dl. Nenhum sinal de hipóxia tecidual foi encontrado durante o procedimento, porém nesse caso o paciente foi transfundido com quatro unidades de plasma fresco com o intuito de estabilizar a coagulação sanguínea durante a hemodiluição. Ao

final da cirurgia o paciente não recebeu transfusão de hemácias homólogas e apresentava taxa de hemoglobina de 5,6g/dl. Egli et al. (1997), em modelo de hemodiluição *in vitro*, também encontraram estado de hipercoagulação durante hemodiluição moderada (hematócrito de 30%). Quando aprofundaram a hemodiluição, observaram um comprometimento da coagulação que foi atribuído à diluição dos fatores pró-coagulantes, tornando-os menos ativos. Houve, ainda, ao tromboelastograma, redução na lise dos coágulos.

Não fazia parte do protocolo experimental a observação do sangramento no campo operatório, devido à dificuldade em se prover um observador cego e pela inexistência de um grupo controle. Alguns procedimentos foram realizados sobre ossos (artrodese de coluna, cirurgia ortognática) e procedimentos desse tipo propiciam sangramento abundante, independente da técnica anestésica utilizada ou da concomitância de hemodiluição ou não. No entanto, os resultados dos exames realizados *in vivo* apresentaram compatibilidade com algum grau de comprometimento da coagulação, sobretudo na hemodiluição profunda. Todos os testes apresentaram, em M3, diferença significativa com M1. Houve, em alguns pacientes, grande alteração do INR em M3. A mediana chegou a atingir o valor de 2 (dois), indicando que metade dos pacientes apresentaram valores superiores a esse em M3. Isso denota comprometimento mais intenso na via extrínseca da coagulação, possivelmente pela diluição e consumo dos fatores de coagulação. O comportamento dos resultados dos testes *in vitro* foi semelhante aos dos testes *in vivo*. Houve aumento do tempo de protrombina em M2 e em M3 e $M1 = M2$, mas $M1 \neq M3$ e $M2 \neq M3$. Houve aumento do INR em M2 e M3, também, mas $M1 \neq M2$, $M1 \neq M3$ e $M2 = M3$. A mediana de INR foi de 2,40, ou seja, 50% dos testes apresentaram valor superior a esse, o que mostra o quanto o INR ficou alterado no processo de hemodiluição profunda.

Os estudos *in vivo* são influenciados por uma série de fatores que interferem direta ou indiretamente na formação do coágulo. O início da coagulação sanguínea *in vivo* se dá com a lesão endotelial que por si só induz a adesão plaquetária e libera o fator tecidual, desencadeando a via extrínseca da cascata de coagulação. Durante procedimentos cirúrgicos, a resposta metabólica ao estresse aumenta a concentração plasmática da vasopressina e do fator de von Willebrand, propiciando ampliação deste fenômeno (KUITUNEN et al., 1993). O trauma tecidual (mobilização de gordura, debridamento ósseo, lesão tecidual) também contribui ao liberar mediadores pró-inflamatórios (KAMBAYASHI et al., 1990). Entretanto, nas hemodiluições *in vitro* não há essa interação do sangue com o tecido subendotelial, bem como não estão presentes os fatores relativos ao trauma cirúrgico. Deveríamos esperar, então, que o comportamento da coagulação *in vivo* fosse diferente da coagulação *in vitro*. Nessas

situações, a cascata de coagulação parece ser provocada pela sedimentação de células vermelhas nos tubos de sangue diluído (RUTTMANN et al., 2006).

Os estudos *in vitro* são importantes principalmente quando se quer isolar os fatores externos como resposta metabólica ao estresse, dano cirúrgico tecidual, lesão endotelial e interferência da anestesia (RUTTMAN; JAMES; VILJOEN, 1996; RUTTMAN; JAMES; WELLS, 1999). Fries et al. (2002) fizeram um estudo *in vitro* com esquemas diferentes de reposição volêmica (coloides *versus* cristaloides) durante a hemodiluição. Escolheram esse modelo para o isolamento de influências externas e neutralizar diversas variáveis que pudessem atrapalhar a interpretação dos resultados. Testaram as soluções de gelatina, hidroxietilamido e solução de ringer com lactato isoladas ou em associação, duas a duas, e concluíram que a coagulação foi menos afetada com o uso isolado da solução de gelatina. Da mesma forma que outros autores, encontraram dificuldade para extrapolar os achados para o modelo *in vivo*, já que neste existe a influência da lesão tecidual, da resposta ao estresse e da farmacocinética de eliminação dos amidos e gelatinas utilizados. Corroborando a dificuldade encontrada por Fries et al. para extrapolar os dados para a prática clínica, Scharbert e Kozen-Langenecker (2007) fizeram análise crítica sobre o uso dos modelos *in vitro*. Consideraram este modelo inadequado para testar a influência de diferentes soluções na coagulação. Sugeriram que os efeitos da reposição volêmica com solução de hidroxietilamido durante hemodiluição normovolêmica sejam estudados *in vivo* para que sejam consideradas as alterações metabólicas, os sistemas compensatórios de tamponamento e a interação com o endotélio vascular. No presente estudo, utilizou-se apenas um tipo de solução para a reposição volêmica e o mesmo tipo de líquido foi utilizado nos dois modelos.

Apesar dos inúmeros estudos tanto *in vitro* quanto *in vivo* sobre as alterações qualitativas e quantitativas da hemostasia após hemodiluição, algumas dúvidas ainda permanecem e são decorrentes dos resultados discrepantes entre os trabalhos. Os pacientes foram adequadamente selecionados e um único tipo de solução de reposição foi utilizado. Apesar disso, os exames colhidos no momento M1 indicaram grande variabilidade de resultados, sobretudo quanto ao TTPA. Selecionamos apenas pacientes A.S.A. I ou II para que suportassem a hemodiluição profunda (20%). Pacientes com maior peso necessitam de retirada de volume de sangue maior para a obtenção do hematócrito desejado. Dessa forma, é mais fácil de se obter, nestes pacientes, discrepâncias em relação ao cálculo formulado por Gross.

A reposição volêmica foi feita com a solução de ringer com lactato e nenhum colóide (amido ou gelatina) foi administrado antes da coleta dos exames. Boldt e col. (2002), num

estudo *in vivo*, mas em pacientes não hemodiluídos, demonstraram que pacientes hidratados com solução salina ou com solução de ringer com lactato não apresentaram diferença quanto à hemostasia avaliada por tromboelastografia. Ng, Lam e Chan (2002), com a utilização de solução salina e avaliação por meio da tromboelastografia, encontraram um estado de hipercoagulabilidade nos pacientes hemodiluídos para hematócrito de 30%. Atribuíram este efeito à diminuição da antitrombina III e manutenção do complexo trombina-antitrombina, o que pode ter favorecido a geração de trombina. Deve-se enfatizar que a geração de trombina é a reação bioquímica central na hemostasia normal e na trombose (RUTTMAN; JAMES; LOMBARD, 2001). Outros autores (RUTTMANN; JAMES, 1999; RUTTMANN; JAMES; ARONSON, 1998; RUTTMAN; JAMES; VILJOEN, 1996), com a utilização da tromboelastografia, encontraram, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, os mesmos resultados. Egli et al. (1997) também acreditam que a causa do estado de hipercoagulabilidade seja um desequilíbrio entre os fatores pró-coagulantes e os fatores anticoagulantes naturais, sendo a proteína C e a antitrombina III mais sensíveis à diluição. Questiona-se, ainda, que o estado de hipercoagulabilidade seja provocado mesmo pela hemodiluição moderada, já que se observou estado semelhante em pacientes durante a preparação para realização de anestesia regional, mesmo antes da infusão de qualquer droga ou solução intravenosa (GORTON; LYONS; MANRAJ, 2000).

Uma das críticas ao trabalho de Ng, Lam e Chan (2002) é que a reposição com solução salina produziu muito mais um estado de hipovolemia do que propriamente um estado de hemodiluição, o que pode favorecer o estado de hipercoagulabilidade. É possível que os nossos pacientes não experimentaram um estado de hipovolemia, apesar de não termos monitorado a pressão venosa central (PVC) na maioria deles. Seria interessante ter medido a PVC, mas a punção de uma veia central não seria justificável em alguns dos pacientes selecionados para o estudo.

A maioria dos estudos que avaliam a hemostasia durante hemodiluição *in vivo* utilizam graus moderados de hemodiluição (hematócrito próximo a 30%) e a maioria dos estudos com graus mais profundos de hemodiluição (hematócrito próximo de 20%) utilizam modelos *in vitro* (ROCHE et al., 2003). Considerando que somente hemodiluições profundas evitam a transfusão alogênica, é interessante avaliar esse grau de hemodiluição na hemostasia. Singbartl et al. (2003), por meio de modelo matemático, demonstraram que, durante a hemodiluição profunda, a hemostasia se degenera antes da oferta de oxigênio aos tecidos, ou seja, o fator limitante para a hemodiluição não seria a função respiratória dos glóbulos vermelhos, mas sim a alteração da hemostasia acarretada pela diluição das plaquetas e dos fatores de coagulação.

Da mesma forma, a redução isolada do hematócrito nos pacientes que mantêm valores normais de plaquetas e fatores de coagulação não deve constituir indicação para a transfusão sanguínea, contrariando os que defendem a manutenção do hematócrito em pelo menos 30% para não piorar a hemostasia.

Moor, Woolley e Midwinter (2009) defendem que a tromboelastografia e a tromboelastometria são mais adequados para avaliar a coagulação sanguínea do que os testes convencionais. Referem que a depleção dos fatores de coagulação e fibrinólise devem ter uma contribuição significativa na percepção das coagulopatias. Eles referem que essas técnicas permitem monitorização acurada da coagulação sanguínea como um todo e particularmente em situações onde os testes convencionais não são tão sensíveis. Neste estudo utilizamos os métodos disponíveis na rotina de nosso hospital, ou seja, o TP, o TTPA, o TT e a quantificação do fibrinogênio.

Neste trabalho, tanto a hemodiluição moderada quanto a hemodiluição profunda produziram piora da coagulação sanguínea. Ocorreu trombocitopenia e em alguns pacientes a contagem de plaquetas esteve abaixo de 50.000/dl. Houve aumento do TP, do TTPA e do TT e diminuição da concentração de fibrinogênio. Do ponto de vista clínico, não é possível dizer se as alterações desses exames produziram alguma modificação no resultado cirúrgico no tocante à produção de maior sangramento intraoperatório. O comportamento dos exames laboratoriais foi semelhante entre a hemodiluição *in vivo* e a hemodiluição *in vitro*, exceto para o tempo de protrombina durante a hemodiluição profunda. Durante a hemodiluição profunda o tempo de protrombina se alterou tanto no modelo *in vitro* quanto no modelo *in vivo*, mas houve diferença entre eles, tendo o tempo de protrombina sido muito superior no modelo *in vitro*. Esse comportamento semelhante dos demais testes de coagulação foi surpreendente, pois o esperado é que a diluição no tubo de ensaio, pelo fato da inexistência de mecanismos compensatórios, apresentasse resultados mais largamente alterados em relação aos testes de coagulação da hemodiluição realizada *in vivo*. Os exames para a realização dos testes de coagulação foram realizados imediatamente após a obtenção do hematócrito alvo. É possível que não tenha havido tempo hábil para o desencadimento de mecanismos compensatórios. O questionamento que pode ser feito é: se houvesse maior tempo entre a obtenção do hematócrito alvo e a coleta dos exames, os resultados seriam diferentes?

Em conclusão, os testes de rotina para avaliação da coagulação indicam que quanto maior o grau de hemodiluição, maior o comprometimento da coagulação e, apresentam comportamento semelhante quando a hemodiluição é realizada *in vivo* ou realizada *in vitro*.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

Quanto maior o grau de hemodiluição, maior o comprometimento da coagulação avaliada por meio de testes convencionais. Não existe diferença nos testes de coagulação entre amostras colhidas de hemodiluição realizada *in vivo* e hemodiluição realizada *in vitro*.

Referências

6. REFERÊNCIAS*

ARAÚJO, L. M. T. **Hemodiluição normovolêmica com solução hipertônica a 7,5%. Parâmetros hemodinâmicos, efeitos metabólicos e repercussões laboratoriais.** Ribeirão Preto, 2008. 187f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

BEER, A.; ROCHA, J. P. S. Sangue e derivados. In: Manica J. et al. **Anestesiologia: Princípios e técnicas** (3ªed.), Porto Alegre, Artmed, 2004. cap. 30, p. 471-485.

BEZERRA, A. J. C. **Admirável mundo médico: a arte na história da medicina.** 3ª ed. Brasília: Conselho Regional de Medicina do Distrito Federal, 2006. 116p.

BOLDT, J.; HAISCH, G.; SUTTNER, S.; KUMLE, B.; SCHELLHASE, F. Are lactated ringer's solution and normal saline solution equal with regard to coagulation? **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 94, n. 2, p. 378-84, 2002.

BRAZIL, E.V.; COATS, T.J. Sonoclot coagulation analysis of in-vitro haemodilution with resuscitation solutions. *Journal of the Royal Society of Medicine*, London, v. 93, n. 10, p. 507-10, 2000.

BRECHER, M. E.; ROSENFELD, M. Mathematical and computer model of acute normovolemic hemodilution. **Transfusion**, Philadelphia, v. 34, n. 2, p. 176-179, 1994.

BRYSON, G. L.; LAUPACIS, A.; WELLS, G. A. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 86, n. 1, p. 9-15, 1998.

CARSON, J. L.; DUFF, A.; BERLIN, J. A.; SPENCE, R. K.; TROUT, R.; NOVECK, H.; STROM, B. L. Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. **Lancet**, London, v. 348, n. 9034, p. 1055-1060, 1996.

CIAVARELLA, D.; REED, R. L.; COUNTS, R. B.; BARON, L.; PAVLIN, E.; HEIMBACH, D. M.; CARRICO, C. J. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. **British Journal of Hematology**, Oxford, v. 67, n. 3, p. 365-368, 1987.

* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: informação edocumentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

CONSEILLER, C.; OZIER, Y.; ROSENCHER, N. Compensación de las pérdidas de glóbulos rojos en cirugía. **Enciclopedia Médico-Quirúrgica**, Paris, p.1-29, 2000.

COPLEY, L. A.; RICHARDS, B. S.; SAFAVI, F. Z.; NEWTON, P. O. Hemodilution as a method to reduce transfusion requirements in adolescent spine fusion surgery. **Spine**, Philadelphia, n. 24, v. 3, p. 219-222, 1999.

CRÉMIEUX, P. Y.; BARRET, B.; ANDERSON, K.; SLAVIN M.B. Cost of outpatient blood transfusion in cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 18, n. 14, p. 2755-61, 1998.

CROSBY, W. H. Misuse of blood transfusion. **Blood**, Washington, v. 13, p. 1198-1200, March, 1958. Editorial.

CRYSTAL, G. J.; SALEM, M. R. Hemodynamic compensation during acute normovolemic hemodilution. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 100, n. 4, p. 1034, 2004.

CURRY, A. N. G.; PIERCE, J. M. T. Conventional and near-patient test of coagulation. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 7, n. 2, p. 45-50, 2007.

CUTLER, B. S. Avoidance of homologous transfusion in aortic operations: the role of autotransfusion, hemodilution and surgical technique. **Surgery**, St. Louis, v. 95, n. 6, p. 717-722, 1984.

D'AMBRA, M. N.; KAPLAN, D. K. Alternatives to allogeneic blood use in surgery: acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous donation. **American Journal of Surgery**, New York, v. 170, n. 6, p. 49-52, 1995.

DAVIES, L.; BROWN, T.; HAYNES, S.; PAYNE, K.; ELLIOTT, R.; McCOLLUM, C. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. **Health Technology Assessment**, Southampton, v. 10, n. 44, p. 1-210, 2006.

DE LORENZO, C.; CALATZIS, A.; WELSCH, U.; HEINDL, B. Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v.102, n. 4, p.1194-1200, 2006.

DIEBEL, L. N.; TYBURSKI, J. G.; DULCHAVSKY, A. S. Effect of acute hemodilution on intestinal perfusion and intramucosal pH after shock. **The Journal of Trauma**, Baltimore, v. 49, n. 5, p. 800-805, 2000.

DIETRICH, K. A.; CONRAD, S. A.; HEBERT, C. A.; LEVY, G. L.; ROMERO, M. D. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume resuscitated patients. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v. 18, n. 9, p. 940-944, 1990.

DIRKMANN, D.; HANKE, A. A.; GÖRLINGER, K.; PETERS, J. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v.106, n. 6, p.1627-1632, 2008.

DUPUIS, J. F.; NGUYEN, D. T. Anesthetic management of the patient who refuses blood transfusions. **Cancer Bulletin**, Houston, v. 47, n. 1, p. 67-73, 1995.

ETCHASON, J.; PETZ, L.; KEELER, E.; CALHOUN, L.; KLEINMAN, S.; SNIDER, C.; FINK, A.; BROOK, R. The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 332, n. 11, p. 719-24, 1995.

EGLI, G. A.; ZOLLINGER, A.; SEIFERT, B.; POPOVIC, D.; PASCH, T.; SPAHN, D. R. Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 78, n. 6, p.684-89, 1997.

ERETH, M. H.; OLIVER, W. C.; SANTRACH, P. J. Perioperative interventions to decrease transfusion of allogeneic blood products. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v.69, n. 6, p.575-586, 1994.

FAUST, R. J. Acute normovolemic hemodilution versus predonation: what is the actual cost? **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 87, n. 1, p. 233-234, 1998.

FELDMAN, J. F.; ROTH, J. V.; BJORAKER, D. G. Maximum blood savings by acute normovolemic hemodilution. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 80, n. 1, p. 108-113, 1995.

FONTANA, J. L.; WELBORN, L.; MONGAN, P. D.; STURM, P.; MARTIN, G.; BÜNGER, R. Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 80, n. 1, p. 219-225, 1995.

FRIES, D.; INNERHOFER, P.; SCHOBERSBERGER, W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 267-274, 2009.

FRIES, D.; INNERHOFER, P.; KLINGLER, A.; BERRESHEIM, U.; MITTERMAIR, M.; CALATZIS, A.; SCHOBERSBERGER, W. The effect of the combined administration of colloids and lactated ringer's solution on the coagulation system: an *in vitro* study using thromboelastograph® coagulation analysis (ROTEG®). **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v.94, n. 5, p. 1280-1287, 2002.

FRIES, D.; HASS, T.; KLINGER, A.; STREIF, W.; MARTINI, J.; WAGNER-BERGER, H.; INNERHOFER, P. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy – a porcine model. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.78, n. 4, p. 460-7, 2006.

GILLON, J.; DESMOND, M.; THOMAS, M. J. Acute normovolaemic haemodilution. **Transfusion Medicine**, Oxford, v. 9, n. 3, p. 259-264, 1999.

GOODNOUGH, L. T. Acute normovolaemic haemodilution. **Vox Sanguinis**, Oxford, v. 83, s. 1, p. 211-215, 2002.

GOODNOUGH, L. T.; MONK, T. G.; BRECHER, M. E. Acute normovolemic hemodilution should replace the preoperative donation of autologous blood as a method of autologous-blood procurement. **Transfusion**, Philadelphia, v. 38, n. 5, p.473-476, 1998.

GOODNOUGH, L. T.; SHANDER, A.; SPIVAK, J. L.; WATERS, J. H.; FRIEDMAN, A. J.; CARSON, J. L.; KEATING, E. M.; MADDOX, T.; SPENCE, R. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v.101, n.6, p.1858-1861, 2005.

GORTON H.; LYONS G.; MANRAJ P. Preparation for regional anaesthesia induces changes in thromboelastography. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.84, n. 3, p.403-404, 2000.

GREENBURG, A. G. A physiologic basis for red blood cell transfusion decisions. **American Journal of Surgery**, New York, v. 170, s. 6A, p. 44-48, 1995.

GROSS, J. B. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 58, n. 3, p. 277-280, 1983.

HABLER, O.; KLEEN, M.; KEMMING, G.; ZWISSLER, B. Hyperoxia in extreme hemodilution. **European Surgical Research**, Basel, v. 34, n. 1, p. 181-187, 2002.

HABLER, O.; SCHWENZER, K.; ZIMMER, K.; PRAGER, M.; KONIG, U.; OPPENRIEDER, K.; PAPE, A.; STEINKRAUS, E.; REITHER, A.; BUCHROT, A.; ZWISSLER, B. Effects of standardized acute normovolemic hemodilution on intraoperative allogeneic blood transfusion in patients undergoing major maxillofacial surgery. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Copenhagen, v. 33, n. 5, p. 467-475, 2004.

HARDY, J. F.; MOERLOOSE, P.; SAMAMA C. M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. **Canadian Journal of Anaesthesia**, Quebec, v. 53, n. 6, p. 40-58, 2006.

HORLOCKER, T. T.; NUTTALL, G. A.; DEKUTOSKI, M.B.; BRYANT, S. C. The accuracy of coagulation tests during spinal fusion and instrumentation. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 93, n. 1, p. 33-8, 2001.

HUR, S.; HUIZENGA, B. A.; MAJOR, M. Acute normovolemic hemodilution combined with hypotensive anesthesia and other techniques to avoid homologous transfusion in spinal fusion surgery. **Spine**, Philadelphia, v. 17, n. 8, p. 867-873, 1992.

HÜTTNER, I.; BOLDT, J.; HAISCH, G.; SUTTNER, S. T.; KUMLE, B.; SCHULZ, H. Influence of different colloids on molecular markers of haemostasis and platelet function in patients undergoing major abdominal surgery. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 85, n. 3, p. 417-423, 2000.

ICKX, B. E.; RIGOLET, M.; Van der LINDEN, P. J. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 93, n. 4, p. 1011-1016, 2000.

INNERHOFER, P.; FRIES, D.; KLINGLE, R. A.; STREIF, W. In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation. /letters/ **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.86, n.6, p.934-939, 2002.

ISELIN, B. M.; WILLIMANN, P. F. X.; SEIFERT, B.; CASUTT, M.; BOMBELI, T.; ZALUNARDO, M. P.; PASCH, T.; SPAHN, D. R. Isolated reduction of haematocrit does not promise *in vitro* blood coagulation. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.87, n.2, p.246-249, 2001.

JONES, S. B.; WHITTEN, C. W.; DESPOTIS, G. J.; MONK, T. G. The influence of crystalloid and colloid replacement solutions in acute normovolêmica hemodilution: a preliminary survey of hemostatic markers. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v.96, n.2, p.363-368, 2003.

JONES, S. B.; WHITTEN, C. W.; MONK, T. G. Influence of crystalloid and colloide replacement solutions on hemodynamic variables during acute normovolêmica hemodilution. **Journal of Clinical Anesthesia**, New York, v.16, n.2, p.11-17, 2004

KAHRAMAN, S.; ALTUNKAYA, K. H.; CELEBIOGLU, B.; KANBAK, M.; PASAOGLU, I.; ERDEM, K. The effect of acute normovolaemic haemodilution on homologous blood requirements and total estimated red blood cell volume lost. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Oxford, v. 41, n. 5, p. 614-617, 1997.

KAMBAYASHI, J.; SAKON, M.; YOKOTA, M.; SHIBA, E.; KAWASAKI, T.; MORI, T. Activation of coagulation and fibrinolysis in relation to major surgery, analysed by molecular markers. **Thrombosis Research**, Elmsford, v.60, n. 2, p.157-167, 1990.

KLEEN, M.; HABLER, O.; HUTTER, J.; PODTSCHASKE, A.; TIEDE, M.; KEMMING, G.; WELTE, M.; CORSO, C.; MESSMER, K. Effects of hemodilution on gastric regional perfusion and intramucosal pH. **The American Journal of Physiology**, Washington, v. 271, n. 5, p. 1849-1855, 1996.

KONRAD, C.; MARKL, T.; SCHUEPFER, G.; GERBER, H.; TSCHOPP, M. The effects of in vitro hemodilution with gelatin, hydroxyethyl starch, and lactated ringer's solution on markers of coagulation: an analysis using SONOCLOTTM. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 88, n. 3, p. 483-488, 1999.

KOROSUE, K.; HEROS, R. C.; OGILVY, C. S.; HYODO, A.; TU, Y.; GRAICHEN, R. Comparision for crystalloids and colloids for hemodilution in a model of focal cerebral ischemia. **Journal of Neurosurgery**, Chicago, v. 73, n. 4, p. 576-584, 1990.

KREIMEIER, U.; MESSMER, K. Perioperative hemodilution. **Transfusion and Apheresis Science**, Munich, v.27, n. 1, p.59-72, 2002.

KREIMEIER, U.; MESSMER, K. Hemodilution in clinical surgery: state of the art 1996. **World Journal of Surgery**, New York, v. 20, n. 9, p. 1208-1217, 1996.

KUITUNEN, A.; HYNYNEN, M.; SALMENPERÄ, M.; HEINONEN, J.; VAHTERA, E.; VERKKALA, K.; MYLLYLÄ, G. Hydroxyethyl starch as a prime for cardiopulmonary bypass: effects of two different solutions on haemostasis. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, Oxford, v. 37, n. 7, p. 652-8, 1993.

LAKS, H.; O'CONNOR, N. E.; ANDERSON, W.; PILON, R. N. Crystalloid versus colloid hemodilution in man. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, Chicago, v. 142, n. 4, p. 506-512, 1976.

LAKS, J.; PILON, R. N.; KLOVEKORN, W. P.; ANDERSON, W.; MacCALLUM, J. R.; O'CONNOR, N. E. Acute hemodilution: its effects of hemodynamics and oxygen transport in anesthetized man. **Annals of surgery**, Philadelphia, v. 180, n. 1, p. 103-109, 1974.

LANG, P.; THRUN, B.; HABERL, C.; STREHLKE, P.; HAGENMAIER, C.; SCHWENZER, K.; HABLER, O. Giant hemangioma of the tongue: combined use of perioperative blood conservation procedures. **Anaesthesist**, Berlin, v. 51, n. 6, p. 470-474, 2002.

LEMOS, M. J.; HEALY, W. L. Blood transfusion in orthopaedic operations. **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, Boston, v. 78, n. 8, p. 1260-1267, 1996.

LENTSCHENER, C.; OZIER, Y. Acute normovolemic hemodilution: the subgroup of patients likely to benefit remains uncertain. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 98, n. 6, p. 1519, 2003.

LEONE, B. J.; SPAHN, D. R. Anemia, hemodilution and oxygen delivery. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 75, n. 5, p. 651-653, 1992.

LEVACK, I. D.; GILLON, J. Intraoperative conservation of red cell mass: controlled hypotension or haemodilution – not necessary mutually exclusive? **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 82, n. 2, p. 161-163, 1999.

LEVIN, J. **Estatística aplicada a ciências humanas**. 2.ed. Tradução: Sérgio Francisco da Costa. São Paulo, Harbra, 1985. 392p.

LINDEN, V. P. The effects of colloid solutions on hemostasis. **Canadian Journal of Anaesthesia**, Toronto, v. 53, n. 6, p. 30-39, 2006.

LOURENÇO, D.M. Avaliação laboratorial da hemostasia. Em Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. São Paulo, Editora Atheneu, 2001;752-754.

LUNDGAARD-HANSEN, P. Safe hemoglobin or hematocrit levels in surgical patients. **World Journal of Surgery**, New York, v.20, n. 9, p.1182-1188, 1996.

LY, L.; XU, X. Effect of acute progressive normovolemic hemodilution with lactated ringer's, gelatin and hydroxyethyl starch on coagulation and survival rate in rabbits. **Health Sciences**, Beijing, v.40, n.3, p.292-300, 2008.

MADJDPOUR, C.; SPAHN, D.R. Allogeneic red blood cell transfusion: Physiology of oxygen transport. **Best practice research clinical anaesthesiology**, Amsterdam, v. 21, n. 2, p. 163-171, 2007.

MANNUCCI, P. M.; FEDERICI, A. B.; SIRCHIA, G. Hemostasis testing during massive blood replacement. A study of 172 cases. **Vox Sanguinis**, Oxford v. 42, n. 3, p. 113-123, 1982.

MARTINS, V. F.; ZUCCOLOTTO, E. B. Equilíbrio Hidroeletrólítico. In: CANGIANI, L. M.; POSSO, I. P.; POTÉRIO G. M. B.; NOGUEIRA C. S. (Ed.) **Tratado de anesthesiologia SAESP**. 6 ed. São Paulo: Atheneu, 2006. cap. 74, p. 907-919.

MATHRU, M.; KLEINMAN, B.; BLAKEMAN, B.; DRIES, D.; ZECCA, A.; RAO, T. Cardiovascular adjustments and gas exchange during extreme hemodilution in humans. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v. 19, n. 5, p. 700-704, 1991.

MATOT, I.; SCHEININ, O.; JURIM, O.; EID, A. Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to minimize allogeneic blood transfusion in major liver resections. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 97, n. 4, p. 794-780, 2002.

MCCLOUGHLIN, T. M. J.; FONTANA, J. L.; ALVING, B.; MONGAN, P. D.; BUNGER, R. Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 83, n. 3, p. 459-465, 1996.

MEIER, J.; KLEEN, M.; HABLER, O.; KEMMING, G.; MESSMER, K. New mathematical model for the correct prediction of the exchangeable blood volume during acute normovolaemic haemodilution. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Oxford, v. 47, n. 1, p. 37-45, 2003.

MITTERMAYR, M.; STREIF, W.; HAAS, T.; FRIES, D.; VELIK-SALCHNER, C.; KLINGLER, A.; OSWALD, E.; BACH, C.; SCHINAPKA-KOEPF, M.; INNERHOFER, P. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 105, n. 4, p. 905-917, 2007.

MONK, T. G. Acute normovolemic hemodilution. **Anesthesiology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 23, n. 2, p. 271-281, 2005.

MONK, T. G.; GOODNOUGH, L. T.; BIRKMEYER, J. D.; BRECHER, M. E.; CATALONA, W. J. Acute normovolemic hemodilution is a cost-effective alternative to

preoperative autologous blood donation by patients undergoing radical retropubic prostatectomy. **Transfusion**, Philadelphia, v. 35, n. 7, p. 559-565, 1995.

MONK, T. G.; GOODNOUGH, L. T.; BRECHER, M. E.; PULLEY, D. D.; COLBERG, J. W.; ANDRIOLE, G. L.; CATALONA, W. J. Acute normovolemic hemodilution can replace preoperative autologous blood donation as a standard of care for autologous blood procurement in radical prostatectomy. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 85, n. 5, p. 953-958, 1997.

MONK, T. G.; GOODNOUGH, L. T.; BRECHER, M. E.; PULLEY, D. D.; COLBERG, J. W.; ANDRIOLE, G. L.; CATALONA, W. J. A prospective randomized comparison of three blood conservation strategies for radical prostatectomy. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 91, n. 1, p. 24-33, 1999.

MONKHOUSE, F. C. Relationship between antithrombin and thrombin levels in plasma and serum. **The American journal of physiology**, Bethesda, v. 197, n. 11, p. 984-8, 1959.

MOORE, F. A.; MOORE, E. E.; SAUAIA, A. Blood transfusion: an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. **Archives of Surgery**, Chicago, v. 132, n. 6, p. 620-625, 1997.

MUNSCH, C. M.; MACINTYRE, E.; MACHIN, S. J.; MACKIE, I. J.; TREASURE, T. Hydroxyethyl starch: an alternative to plasma for postoperative volume expansion after cardiac surgery. **British Journal of Surgery**, Chichester, v. 75, n. 7, p. 675-8, 1988.

MURRAY, D. Acute normovolemic hemodilution. **European Spine Journal**, Heidelberg, v. 13, s. 1, p. 72-75, 2004.

NAPIER, J. A.; BRUCE, M.; CHAPMAN, J.; DUGUID, J. K.; KELSEY, P. R.; KNOWLES, S. M.; MURPHY, M. F.; WILLIAMSON, L. M.; WOOD, J. K.; LEE, D.; CONTRERAS, M.; CROSS, N.; DESMOND, M. J.; GILLON, J.; LARDY, A.; WILLIAMS, F. G. Guideline for autologous transfusion. II. Preoperative haemodilution and cell salvage. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 78, n. 6, p. 768-771, 1997.

NELSON, C. L.; FONTENOT, H. J. Ten strategies to reduce blood loss in orthopedic surgery. **American Journal of Surgery**, New York, v. 170, n. 6, p. 64-68, 1995.

NELSON, C. L.; FONTENOT, H. J.; FLAHIFF, C.; STEWART, J. An algorithm to optimize perioperative blood management in surgery. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, New York, v. 357, p. 36-42, dec. 1998.

NG, K. F. J.; LAM, C. C. K.; CHAN, L. C. In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation: a randomized controlled trial. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 88, n. 4, p. 475-480, 2002.

OLSFANGER, D.; JEDEIKIN, R.; METSER, U.; NUSBACHER, J.; GEPSTEIN, R. Acute normovolaemic haemodilution and idiopathic scoliosis surgery: effects on homologous blood requirements. **Anaesthesia and Intensive Care**, Sydney, v. 21, n. 4, p. 429-431, 1993.

OTSUKI, D. A.; FANTONI, D. T.; MARGARIDO, C. B.; MARUMO, C. K.; INTELIZANO, T.; PASQUALUCCI, C. A.; AULER JUNIOR, J. O. C. Hydroxyethyl starch is superior to lactated Ringer as a replacement fluid in a pig model of acute normovolaemic haemodilution. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 98, n. 1, p. 29-37, 2007.

PETROIANU, G.A.; LIU, J.; MALECK, W.H.; MATTINGER, C.; BERGLER, W.F. The effect of in vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch, or Ringer's solution on Thrombelastograph. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 90, n. 4, p. 795-800, 2000.

REHM, M.; ORTH, V.; SCHEINGRABER, S.; KREIMER, U.; BRECHTELSBAUER, H.; FINSTERER, U. Acid-base changes caused by 5% albumin versus 6% hydroxyethyl starch solution in patients undergoing acute normovolemic hemodilution. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 93, n. 5, p. 1174-1183, 2000.

ROBERTS, H. R.; MONROE, D. M.; ESCOBAR, M. A. Current concepts of hemostasis. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 100, n. 3, p. 722-730, 2004.

ROCHE, A. M.; JAMES, M. F. M.; GROCOTT, M. P. W.; MYTHEM, M.G. Citrate blood does not reliably reflect fresh whole blood coagulability in trials of in vitro hemodilution. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 96, n. 1, p. 58-61, 2003.

ROCHE, A. M.; JAMES, M. F. M.; GROCOTT, M. P. W.; MYTHEN, M. G. Coagulation effects of in vitro serial haemodilution with a balanced electrolyte hetastarch solution and lactated ringers solution. **Anaesthesia**, London, v. 57, n. 10, p. 950-955, 2002.

RUTTMANN, T. G. Haemodilution enhances coagulation. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 88, n. 4, p. 470-2, 2002.

RUTTMANN, T. G.; JAMES, M. F. M.; ARONSON, I. In vivo investigation into the effects haemodilution with hydroxyetil starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.80, n. 5, p. 612-616, 1998.

RUTTMANN, T. G.; JAMES, M. F. M.; VILJOEN, J. F. Haemodilution induces a hypercoagulable state. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 76, n. 3, p. 412-414, 1996.

RUTTMANN, T. G.; JAMES, M. F. Pro-coagulant effect of in vitro haemodilution is not inhibited by aspirin. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.83, n.2, p.330-32, 1999.

RUTTMANN, T. G.; LEMMENS, H. J.; MALOTT, K.A.; BROCK-UTNE, J. G. The haemodilution enhanced onset of coagulation as measured by the tromboelastogram is transient. **European Journal of Anaesthesiology**, Cambridge, v.23, n.7, p.574-579, 2006.

RUTTMANN, T. G.; JAMES, M.F.; LOMBARD, E. M. Hemodilution-induced enhancement of coagulation is attenuated in vitro by restoring antithrombin III to pre-dilution concentrations. **Anaesthesia Intensive Care**, Edgecliff, v. 29, n. 5, p. 489-93, 2001.

SCHARBERT, G.; KOZEK-LANGENECKER, S. Limitations of *in vitro* experiments on hydroxyethyl starch solutions. /letters/ **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 105, n.3, p. 885-886, 2007

SCHRAMM, S.; WETTSTEIN, R.; WESSENDORF, R.; JAKOB, S. M.; BANIC, A.; ERNI, D. Acute normovolemic hemodilution improves oxygenation in ischemic flap tissue. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 96, n. 6, p. 1478-1484, 2002.

SEGAL, J. B.; BLASCO-COLMENARES, E.; NORRIS, E. J.; GUALLAR, E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. **Transfusion**, Philadelphia, v. 44, n. 5, p. 632-644, 2004.

SHANDER, A.; GOODNOUGH, L. T. Objectives and limitations of bloodless medical care. **Current Opinion in Hematology**, Philadelphia, v. 13, n. 6, p. 462-470, 2006.

SHANDER, A.; RIJHWANI, T. S. Acute normovolemic hemodilution. **Transfusion**, Philadelphia, v. 44, s. 12, p. 26-34, 2004.

SHAZ, B. H.; DENTE, C. J.; HARRIS, R. S.; McLEOD, J. M.; HILLYER, C.D. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 108, n. 6, p. 1760-8, 2009.

SIEGEL, S. **Estatística não paramétrica**: para as ciências do comportamento. Tradução: Alfredo Alves de Farias. São Paulo, McGraw-Hill, 1975. 350p

SINGBARTL, K.; INNERHOFER, P.; RADVAN, J.; WESTPHALEN, B.; FRIES, D.; STOGBAUER, R.; AKEN, H. Hemostasis and hemodilution: a quantitative mathematical guide for clinical practice. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v. 96, n. 4, p. 929-935, 2003.

SPAHN, D. R.; PASCH, T.; ZALUNARDO, M. P.; BOMBELI, T.; CASUTT, M.; SEIFERT, B.; WILLIMANN, P. F. X.; ISELIN, B. M. Isolated reduction of hematocrit does not compromise *in vitro* blood coagulation. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 87, n. 2, p. 246-249, 2001.

SPIESS, B.D., SPENCE, R.K.; SHANDER, A. Shander A. A History of transfusion. **Perioperative Transfusion Medicine**, second edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006. Chapter 1, p. 471-485.

STEHLING, L.; ZAUDER, H. Acute normovolemic hemodilution. **Transfusion**, Philadelphia, v. 31, n. 9, p. 857-868, 1991.

STEIN, J. I.; GOMBOTZH.; RIGLER, B.; METZLER, H.; SUPPAN, C.; BEITZKE, A. Open Heart surgery in children of Jehovah's Witnesses: extreme hemodilution on cardiopulmonary bypass. **Pediatric Cardiology**, New York, v. 12, n. 3, p. 170-174, 1991.

TASK FORCE ON BLOOD COMPONENT THERAPY. Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.84, n.3, p.732-747, 1996.

TOBIAS, M. D.; WAMBOLD, D.; PILLA, M. A.; GREER, F. Differential effects of serial hemodilution with hydroxyethyl starch, albumin and 0,9% saline on whole blood coagulation. **Journal of Clinical Anesthesia**, New York, v. 10, n. 5, p. 366-371, 1998.

TOCANTINS, L.M.; CARROLL, R.T.; HOLBURN, R.H. The clot accelerating effect of dilution on blood and plasma. Relation to the mechanism of coagulation of normal and haemophilic blood. **Blood**, Washington, v. 6, n. 8, p. 720-39, 1951.

TOMMASINO, C.; MOORE, S.; TODD, M. M. Cerebral effects of isovolemic hemodilution with crystalloid or colloid solutions. **Critical Care Medicine**, Philadelphia v. 16, n. 9, p. 862-868, 1988.

TROUWBORST, A.; Van der WOERKENS, E.; DAELE, M.; TENBRINCK, R. Acute hypervolaemic haemodilution to avoid blood transfusion during major surgery. **Lancet**, London, v. 336, n. 8726, p. 1295-1297, 1990.

TUMAN, J. K.; SPIESS, B. D.; MCCARTHY, R. J.; IVANKOVICH, A. D. Effects of progressive blood loss on coagulation as measured by thromboelastography. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v.66, n.9, p. 856-863, 1987.

VAN BOMMEL, J.; SIEGEMUND, M.; HENNY, C. H. P.; INCE, C. Heart, kidney, and intestine have different tolerances for anemia. **Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine**, New York, v. 151, n. 2, p. 110-7, 2008.

VAN DER LINDEN, P.; BRIGITTE, E. The effects of colloid solutions on hemostasis. **Canadian Journal of Anesthesia**, Toronto, v. 53, n. 6, p. 30-39, 2006

VAN WOERKENS, E. C. S. M.; TROUWBORST, A.; VAN LANSCHOT, J. J. B. Profound hemodilution: What is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? **Anesthesia and analgesia**, Baltimore, v 75, n. 5, p. 818-821, 1992.

VANE, L. A.; POTÉRIO, G. M. B.; BRAZ, L. G. Sangue e soluções carreadoras de oxigênio. In: CANGIANI, L. M.; POSSO, I. P.; POTÉRIO, G. M. B.; NOGUEIRA, C. S. (Ed.) **Tratado de anesthesiologia SAESP**. 6 ed. São Paulo: Atheneu, 2006. cap. 74, p. 907-919.

VARA-THORBEK, R.; GERRERO-FERNANDEZ MARCOTE, J. A. Hemodynamic response of elderly patients undergoing major surgery under moderate normovolemic hemodilution. **European Surgical Research**, Basel, v. 17, p. 372-376, 1985.

VINAZZER, H.; BERGMANN, H. The influence of hydroxyethyl starch on postoperative alterations of blood coagulation. **Anaesthesist**, Berlin, v. 24, n. 12, p. 517-20, 1975.

WEBSTER, N. R.; MAHDY, A. M. Perioperative systemic haemostatic agents. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.93, n.6, p.842-858, 2004.

WEISKOPF, R. B.; VIELE, M. K.; FEINER, J.; KELLEY, S.; LIEBERMAN, J.; NOORANI, M.; LEUNG, J. M.; FISHER, D. M.; MURRAY, W. R.; TOY, P.; MOORE, M. A. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 279, n. 3, p. 217-221, 1998.

WILKERSON, D.K.; ROSEN, A.L.; SEHGAL, L.R.; ET AL. Limits of cardiac compensation in anemic baboons. **Surgery**, St Louis, v. 103, n. 6, p. 665-70, 1988.

WILSON, M. E.; SKENE, A. M. General statistical applications in anaesthesia. In: PRYS-ROBERTS C., BROWN JR B.R. (ed.) **International practice of anaesthesia**. Oxford, 1996, Cap. 163, p. 1-16.