



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br/rba/index.asp



SCIENTIFIC ARTICLE

Volume Replacement Therapy during Hip Arthroplasty using Hydroxyethyl Starch (130/0.4) Compared to Lactated *Ringer* Decreases Allogeneic Blood Transfusion and Postoperative Infection

Adilson Hamaji ¹, Ludhmila Hajjar* ², Marcelo Caiero ³, Juliano Almeida ⁴,
Rosana Ely Nakamura ⁴, Eduardo A Osawa ⁴, Julia Fukushima ⁵, Filomena R Galas ²,
Jose Otavio Costa Auler Junior ⁶

1. Anesthesia Division, Instituto de Ortopedia e Traumatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Brazil

2. PhD; Anesthesia Division, Heart Institute, HC-FM-USP, Brazil

3. Department of Orthopedic, FMUSP; Instituto de Ortopedia e Traumatologia, HC-FMUSP, Brazil

4. MD, Anesthesia Division, Cancer Institute, HC-FM-USP, Brazil

5. MSc; MD, Anesthesia Division, Heart Institute, HC-FM-USP, Brazil

6. PhD; Full Professor, Anesthesiology, HC-FM-USP, Brazil; Laboratory of Medical Investigation (LIM/08), FMUSP, Brazil
Received from Hospital das Clinicas at the School of Medicine at the Universidade de Sao Paulo (HC-FM-USP), Brazil.

Submitted on August 18, 2011. Approved on March 15, 2012.

Keywords:

Arthroplasty,
Replacement,
Hip;
Anesthesia,
Spinal;
Blood Transfusion;
Hetastarch;
Hemodilution.

Abstract

Background and objectives: Hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 is considered an effective plasma expander when compared to crystalloids. There is controversy around its superiority regarding hemodynamic optimization and about possible detrimental effects on coagulation. The aim of this study was to compare the effects of HES 130/0.4 to lactated *Ringer* solution during hip arthroplasty in adult patients under spinal anesthesia regarding intraoperative bleeding, hemodynamic parameters, coagulation profile, transfusion requirements and clinical outcomes.

Methods: In this randomized, controlled trial, 48 patients scheduled for hip arthroplasty with spinal anesthesia were randomized into two groups: 24 patients were allocated to receive a preload of 15 mL.kg⁻¹ of HES 130/0.4 and 24 patients received a preload of 30 mL.kg⁻¹ lactated *Ringer* solution before surgery. Hemodynamic measurements, hemoglobin concentrations, biochemical parameters and coagulation tests were evaluated in three periods during surgical procedure. Patients received medical follow-up during their hospital stay and up to postoperative 30 days. Primary outcome was the requirement of red blood cell transfusion between groups during hospital stay. Secondary outcome were hemodynamic parameters, length of hospital stay, mortality and occurrence of clinical postoperative complications.

* Corresponding author: Av Dr Eneas C Aguiar no. 44 São Paulo, SP, Brazil
Discipline of Anesthesiology, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil
E-mail: pc.anestesiologia@incor.usp.br

Results: Red blood cell transfusion was required in 17% of patients in the HES group and in 46% in the *Ringer* group ($p = .029$). Postoperative infections were more frequently observed in the *Ringer* group (17%) compared to the HES group (0), $p = .037$. There were no significant differences between groups in mortality, hospital length of stay and clinical complications other than infection.

Conclusions: During hip arthroplasty, patients treated with hypervolemic hemodilution with hydroxyethyl starch 130/0.4 required less transfusion and presented lower infection rate compared to patients who received lactated *Ringer*.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda.
Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Introduction

The best type of fluid for intravascular volume replacement in major surgeries remains a matter of controversy¹. Synthetic colloids seem to be more attractive because of their ability to maintain intravascular fluid volume and regional tissue perfusion more efficiently than crystalloids²⁻⁴. However, colloid solutions such as hydroxyethyl starches (HES), gelatin and dextran, when compared to crystalloid solutions are more expensive and may be associated with adverse effects, such as acute renal failure, and platelet and coagulation disorders^{5,6}.

Third-generation HES - as HES 130/0.4 and HES 130/0.42 - relate to less adverse effects ratio, probably due to structural moieties, as they present lower molecular weight and the degree of molar substitution, compared to other HES solutions^{7,8}.

A multicenter randomized trial showed that allogenic transfusion increases morbidity and mortality rates in critically ill patients¹¹. Adverse risks associated with blood transfusion include higher infection rates, immunologic risks and increase in costs¹²⁻¹⁵. Pharmacologic agents such as tranexamic acid or aminocaproic acid (EACA) could reduce perioperative blood loss by interfering with fibrinolysis¹⁶. Numerous small trials evaluated the use of antifibrinolytics in orthopedic surgery, observing their efficiency in reducing blood loss. Unfortunately, they were underpowered to detect efficacy on more relevant clinical outcomes. Furthermore, the remaining concern is that such agents may promote a hypercoagulable state within the context of high risk of venous thromboembolism, such as in orthopedic surgery^{17,18}.

This prospective, randomized and controlled study was performed to compare the effects of HES 130/0.4 with lactated *Ringer* solution during hip arthroplasty in adult patients under spinal anesthesia regarding transfusion requirements, hemodynamic parameters and clinical postoperative complications.

Methods

Study Design and Treatment Strategies

We performed a prospective, randomized and controlled trial that enrolled consecutive patients scheduled for elective hip arthroplasty at the Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brazil, during a 24-month period. Patients were excluded for any of the following reasons: age younger than 18 years; obesity (BMI > 40 kg.m⁻²); chronic kidney disease (creatinine clearance lower than 60 mL.min⁻¹.m⁻²); American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification III or higher; chronic anemia (preoperative hemoglobin lower than 10 g.dL⁻¹); low platelet count (preoperative platelet count

lower than 150x10³.µL⁻¹); coagulopathy (previous history or prothrombin time longer than 14.8 seconds); left ventricular dysfunction (left ventricular ejection fraction lower than 40%); myocardial infarction during the last 6 months, unstable angina, hepatic dysfunction (total bilirubin level higher than 1.5 mg.dL⁻¹); and refusal to consent.

The study was approved by the Ethics Committee, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, and written informed consent was obtained from all patients before enrollment.

Patients were randomly assigned to the HES group or lactated *Ringer* group at a proportion of 1:1. Opaque envelopes arranged using a random-number table were prepared by the chief statistician and opened sequentially to determine the patient's treatment group. The research coordinator enrolled the participants and obtained informed consent. Information about the treatment was given to the anesthesiologist. Patients and the outcome assessors were blinded to group assignments.

Immediately after anesthetic procedure, patients assigned to the HES group received 15 mL.kg⁻¹ intravenous of HES 6% 130/0.4 and patients assigned to lactated *Ringer* group received 30 mL.kg⁻¹ intravenous of lactated *Ringer*. The trigger for additional fluid replacement was a systolic blood pressure lower than 90 mm Hg and/or a decrease of 20% from baseline, or heart rate higher than 100 beats per minute. Vasopressors were used if there was persistent hypotension despite fluid replacement. Red blood cell transfusion was administered in patients with hemodynamic instability (mean arterial pressure lower than 65 mm Hg despite of adequate fluid replenishment) associated with hemoglobin lower than 8 g.dL⁻¹.

Anesthesia protocol

Patients were premedicated with 5 mg of intravenous midazolam in the pre-induction anesthetic room. All patients were monitored with non-invasive blood pressure, continuous electrocardiography and pulse oximetry. A peripheral catheter 16G under local anesthesia was inserted in the cubital vein. Arterial and central venous catheters were placed as required. Lumbar spinal anesthesia, preferably into L3/L4 space with a 27G needle, was performed. A mixture of isobaric bupivacaine 20 mg plus morphine 100 µg was used in all patients. Sedation with intravenous propofol 0.1µg.kg⁻¹ was administered in all patients during the surgical procedure. Hypothermia was prevented during the surgery and recovery period with the use of a heating blanket and warmed intravenous fluids. After surgical procedure, all patients were transferred to post-anesthetic unit care until complete

recovery from anesthesia. Patients were discharged from post-anesthetic unit to regular wards when they met Aldrete-Kroulic discharge criteria.

Baseline Assessment and Data Collection

At the time of randomization, demographic and clinical data were obtained for each patient. Preoperative laboratory values collected up to 24 hours before surgery were recorded and included: hemoglobin, hematocrit, prothrombin time, active partial thromboplastin time, creatinine level, bilirubin level, and platelet count. During surgery, arterial pressure, heart rate and pulse oxymetry were recorded immediately before and after the regional anesthesia, every 15 minutes until the end of the surgery, as well as in the recovery room. Blood samples for measurement of hemoglobin levels, arterial blood gas analysis and assessment of coagulation and platelet aggregation were collected just before the surgery, 2 hours after the incision, at the end of the surgery and after 24 hours of the surgical procedure. Platelet aggregation was assessed by light transmission aggregometry using a PAP-4 aggregometer after ADP infusion^{19,20}.

Blood losses from the surgical field were calculated by computing the amount of blood in surgical aspirators, and by weighing surgical sponges during the procedure. In the remaining 24 hours of the postoperative period, blood losses were considered by obtaining the volume from tube drainage. All administered intravenous fluids and red blood cells were recorded from the beginning of the surgery until the first 24 hours after the surgical procedure.

During patients' hospital stay, data were collected regarding the use of RBC transfusion and clinical complications. Clinical outcomes were evaluated in a blinded fashion.

Hematological complications were defined as impairment of platelet aggregation and increase in blood losses during perioperative and within the first 24 hours of postoperative period. Respiratory complications were defined as the need for mechanical ventilation and development of pneumonia or acute respiratory distress syndrome (ARDS) defined by standard criteria²¹. Cardiac complications included cardiogenic shock, tachyarrhythmia or perioperative cardiac ischemia²².

Renal function was evaluated daily using RIFLE (Renal risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease) classification²³. The need for renal replacement therapy was recorded.

Infectious complications included: septic shock - defined by standard criteria); pneumonia - defined by a new lung infiltrate on chest radiography and the presence of at least two of the following criteria: temperature of 38°C or higher, leukocytosis greater than 12,000 cells. μL^{-1} or leucopenia lower than 3,000 cells. μL^{-1} , or purulent endotracheal secretions with a Gram stain showing more than 25 neutrophils and fewer than 10 epithelial cells per field; wound infection - defined as a superficial or deep infection of the wound with positive findings on cultures obtained from the wound²⁴.

Outcome Measures

The primary outcome was red blood transfusion requirement from operation time until 30 days after surgical procedure. Secondary outcomes included a comparison of hemodynamic

variables and tissue perfusion parameters between groups during the surgical procedure, and postoperative incidence of all complications, including infectious, hematological, cardiovascular, respiratory and renal complications, and hospital length of stay.

Statistical Analysis

The sample size was calculated assuming a 40% incidence in transfusion requirement in crystalloid group. Considering an alpha error of 0.05 and a statistical power of 0.80, we determined that a minimum of 23 patients in each group was necessary to conduct the present study.

Results are expressed as means with 95% confidence intervals (CIs) or medians with interquartile ranges (IQR). Continuous variables were compared using a *t* test or Mann-Whitney U test and categorical variables using Pearson chi-square or Fisher's exact test. The differences between and within the groups were analyzed with one-way analysis of variance on ranks. Tests were 2-tailed, and values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS version 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

Results

A total of 48 patients were enrolled in the study: 24 assigned to the HES group 130/0.4 and 24 in the lactated Ringer group. Baseline characteristics were well matched between study groups (Table 1). Anesthetic requirements and duration of surgery were also similar in the groups. There was no difference regarding intraoperative body temperature and hemodynamic parameters - heart rate, systolic and diastolic pressures between groups (Table 2). No difference was found with regards to urinary output, need for norepinephrine, inotropic support and additional fluid administration.

Coagulation parameters, hemoglobin and hematocrit values at different times were similar in both groups (Table 3). The analysis of arterial blood gas did not reveal any difference between groups in values of arterial pH, partial pressure of oxygen, partial pressure of carbon dioxide, base excess and bicarbonate (Table 4). Biochemical analysis was not different between groups (Table 5).

Clinical Outcomes

Perioperative Blood Transfusion

In the Ringer group, 11 patients (46%) needed RBC transfusion during hospital stay compared to four patients (17%) in the HES group ($p = 0.029$) (Figure 1).

Platelet Aggregation

Platelet aggregation tests were significantly impaired in the HES group when compared to lactated Ringer group (Figure 2). *D* = the difference between groups was demonstrated immediately after HES infusion ($p = 0.042$), after two hours ($p = 0.029$) and at the end of surgical procedure ($p = 0.029$).

Table 1 Baseline Characteristics of Study Patients.

Variable	HES 130 / 0.4 (N = 24)	Lactated <i>Ringer</i> (N = 24)	p
Age (years) - mean (95%CI)	54 (47 to 61)	53 (47 to 59)	0.889
Male sex - N (%)	14 (58.3%)	9 (37.5%)	0.149
Weight (kg) - mean (95%CI)	74 (71 to 77)	71 (66 to 75)	0.248
Duration of surgery (min) - median (IQR)	158 (120 to 190)	155 (135 to 180)	0.860
Duration of anesthesia (min) - median (IQR)	208 (180 to 240)	225 (169 to 240)	0.615

CI: Confidence Interval, IQR: Interquartile range.

Table 2 Hemodynamics and Clinical Variables of Patients Undergoing Hip Arthroplasty.

Mean (95%CI)	HES 130 / 0.4 (N = 24)	Lactated <i>Ringer</i> (N = 24)	p
Heart Rate (bpm)			
Baseline	77 (74 to 81)	78 (73 to 83)	0.058
2h after incision	80 (76 to 85)	72 (67 to 77)	-
End of surgery	83 (79 to 87)	75 (70 to 80)	-
Systolic blood pressure (mm Hg)			
Baseline	131 (124 to 138)	131 (126 to 137)	0.508
2h after incision*	109 (102 to 115)	103 (98 to 108)	-
End of surgery*	112 (107 to 118)	111 (107 to 115)	-
Diastolic blood pressure (mm Hg)			
Baseline	79 (75 to 83)	82 (77 to 87)	0.508
2h after incision*	63 (59 to 67)	57 (53 to 62)	-
End of surgery*	66 (63 to 69)	66 (61 to 71)	-
Body temperature (°C)			
Baseline	36.3 (36.2 to 36.4)	36.3 (36.2 to 36.4)	0.508
2h after incision*	36 (36 to 36.1)	35.9 (35.8 to 36.1)	-
End of surgery*	36.2 (36.1 to 36.4)	36.1 (35.9 to 36.2)	-

CI: Confidence Interval; * significant difference with baseline.

Perioperative Blood Loss

The total amount of blood loss was significantly higher in HES group (mean $1.296 \text{ mL} \pm 673.24$ in HES group versus $890.00 \pm 566.54 \text{ mL}$ in lactated *Ringer* group; $p < 0.0460$) (Figure 3).

Secondary Outcomes

There were no significant differences between groups in hospital mortality or in length of stay either in the post-anesthetic care unit or in regular wards (Table 6). There were no differences in the occurrence of cardiac complications, respiratory complications or renal complications. Patients treated with lactated *Ringer* had a higher number of infectious complications (4/24, 17%) than the HES group (0) ($p = 0.03$). Three patients presented wound infection and one patient had prosthesis infection. One postoperative death occurred in the HES group secondary to myocardial infarction leading to fatal cardiogenic shock.

Discussion

In patients undergoing hip arthroplasty, fluid replacement with hydroxyethyl starch 130/0.4 resulted in higher rates of bleeding when compared to those that received lactated *Ringer*. Conversely, starch treated patients required less transfusion, and presented a lower rate of infection. The higher rates of bleeding attributed to the HES group did not compromise the clinical outcomes of these patients.

Elective major orthopedic surgery was chosen because it offers a common and standard surgical setting that allowed the study design to be largely based on clinical routine. The crystalloid-colloid volume ratio of 2:1 was established based on previous studies that compared the effectiveness of colloids against crystalloids^{18,25,26}.

In our study, the higher impact of colloids on platelet aggregation tests did not seem to result in worse clinical outcomes, as the HES group received less transfusion. The

Table 3 Hematological Analysis of Patients Undergoing Hip Arthroplasty.

Mean (95%CI)	HES 130 / 0.4 (N=24)	Lactated <i>Ringer</i> (N=24)	p
Thrombin time (sec)			
Baseline	1.01 (0.98 to 1.04)	1.01 (0.98 to 1.03)	0.346
2h after incision*	1.03 (1 to 1.06)	1.04 (1.02 to 1.06)	-
End of surgery*	1.03 (1 to 1.07)	1.06 (1.04 to 1.09)	-
24h after surgery*	1.02 (0.99 to 1.05)	1.04 (1 to 1.08)	-
Prothrombin time (sec)*			
Baseline	1.03 (0.98 to 1.08)	1.43 (0.62 to 2.24)	0.597
2h after incision	1.08 (1.03 to 1.12)	1.05 (1.02 to 1.08)	-
End of surgery	1.18 (1.08 to 1.27)	1.12 (1.07 to 1.17)	-
24h after surgery	1.21 (1.08 to 1.34)	1.12 (1.07 to 1.17)	-
Partial thromboplastin time (sec)			
Baseline	1.04 (1 to 1.09)	1.4 (0.59 to 2.21)	0.612
2h after incision	1.09 (1.04 to 1.14)	1.02 (0.98 to 1.06)	-
End of surgery	1.1 (1.04 to 1.16)	1.03 (0.99 to 1.07)	-
24h after surgery	1.08 (1.02 to 1.15)	1.07 (1 to 1.15)	-
Hemoglobin (g/dL)			
Baseline	13.8 (13.1 to 14.5)	13.6 (13 to 14.3)	0.629
2h after incision*	10.4 (9.7 to 11.2)	10.9 (10.1 to 11.7)	-
End of surgery*	9.9 (9.4 to 10.3)	10.1 (9.1 to 11.2)	-
Hematocrit (%)			
Baseline	42 (40 to 44)	41 (39 to 43)	0.772
2h after incision*	31 (29 to 34)	32 (30 to 35)	-
End of surgery*	30 (28 to 31)	30 (27 to 33)	-

CI: Confidence Interval; * significant difference with baseline.

hypothesis for this finding is that colloids accounted for improved hemodynamic stability; therefore, few patients in this group needed transfusion.

Considering the deleterious effects produced by allogeneic transfusion in different clinical scenarios²⁷ and consistent data showing a relatively low impact of new generations of starch on coagulation²⁸, HES administration would be an attractive alternative to traditional fluid replacement in major orthopedic surgeries under spinal anesthesia.

Traditional protocols involve fluid expansion with crystalloid and liberal protocol of allogeneic transfusion. In fact, evidence from previous studies showing benefits of allogeneic blood transfusion is deeply hindered by a significant number of underpowered studies with a small-sized population. In addition, the TRICC trial (Transfusion Requirements in Critical Care) - the only large RCT that compared a restrictive versus a liberal transfusion strategy - was sufficiently powered to favor a restrictive transfusion trigger in clinical ICU patients¹¹. In a large orthopedic trial undertaken in 1999, a total of 2,640 hip and 1,305 knee arthroplasty patients were evaluated²⁹. A total of 2,762 (69%) received

transfusion, of which only 35% autologous and 25% allogeneic. The most important finding of this study was that the rate of wound infections was significantly higher (4.2% vs. 1%) when comparing patients exposed to allogeneic and autologous transfusion, respectively²⁹.

Nevertheless, common techniques that may reduce allogeneic blood transfusion during major surgeries - such as the acceptance of lower levels of hemoglobin before transfusion decision, routine use of acute normovolemic hemodilution (ANH), cell salvage and pharmacological haemorrhage control - are not systematically used in most countries^{30,37}. Although being extremely feasible, ANH is not largely employed. We have extensively investigated experimentally the effects of ANH on the heart³¹, lungs³² and different organs³³. In these experimental studies, results favored colloid over crystalloid fluid replacement that concerns cellular and organ architecture preservation. In our study, however, patients submitted to hypervolemic hemodilution with starch 130/0.4 presented more bleeding than those who received moderate quantities of lactated *Ringer*. This could be the result of hemodilution and/or direct action of starch on the coagulation system.

Table 4 Gas Analysis of Patients Undergoing Hip Arthroplasty.

Mean (95%CI)	HES 130 / 0.4 (N = 24)	Lactated Ringer (N = 24)	p
pH			
Baseline	7.37 (7.36 to 7.39)	7.38 (7.36 to 7.39)	0.240
2h after incision*	7.37 (7.34 to 7.39)	7.32 (7.3 to 7.35)	-
End of surgery*	7.33 (7.3 to 7.35)	7.33 (7.3 to 7.35)	-
24h after surgery	7.37 (7.35 to 7.39)	7.36 (7.34 to 7.37)	-
Arterial PO₂ (mm Hg)			
Baseline	100 (84 to 117)	104 (90 to 119)	0.206
2h after incision*	143 (115 to 171)	155 (136 to 174)	-
End of surgery*	111 (97 to 125)	131 (112 to 151)	-
24h after surgery	95 (93 to 97)	99 (93 to 105)	-
Arterial PCO₂ (mm Hg)			
Baseline	41 (39 to 43)	43 (38 to 47)	0.742
2h after incision	43 (40 to 45)	42 (39 to 45)	-
End of surgery	43 (41 to 46)	43 (41 to 46)	-
24h after surgery	41 (39 to 42)	41 (39 to 43)	-
Base excess (mmol.L⁻¹)			
Baseline	-0.72 (-1.37 to -0.06)	-0.33 (-1.31 to 0.65)	0.894
2h after incision*	-1.66 (-2.61 to -0.71)	-1.38 (-2.47 to -0.3)	-
End of surgery*	-2.59 (-3.71 to -1.47)	-2.61 (-3.66 to -1.56)	-
24h after surgery	-0.62 (-1.36 to 0.12)	-1 (-1.68 to -0.31)	-
Sodium bicarbonate (mEq.L⁻¹)			
Baseline	24 (24 to 25)	24 (23 to 25)	0.577
2h after incision*	23 (22 to 24)	23 (22 to 24)	-
End of surgery*	23 (21 to 24)	22 (21 to 23)	-
24h after surgery	24 (23 to 25)	24 (23 to 24)	-

CI: Confidence Interval; * significant difference with baseline.

Considering the effects of hemodilution, Ruttman and colleagues³⁴ aimed to investigate whether hemodilution altered coagulation in patients scheduled to peripheral vascular surgery under regional anesthesia. Although much less volume was used in both groups compared to our study, the colloid group showed no coagulation disorder. In contrast, those who received more crystalloids presented more changes in the coagulation profile measured by thromboelastography. They concluded that this was caused by plasmatic dilution determined by rapid crystalloid infusion.

In our study, patients treated with starch showed more bleeding. This was possibly due to acute hemodilution, since 30 mL.kg⁻¹ was employed, in an attempt to maintain the patient hemodynamically stable without the need for further transfusion. The direct effects of starch on hemostasis and coagulation should also be considered. The platelet aggregation test used in our investigation was significantly affected

and this finding stresses the more pronounced effects of starches on platelet function when compared to the effects on other components of the hemostatic system, as shown by several studies. Kozek-Langenecker et al.³⁵ described the molecular mechanism of starches on the coagulation system. According to this study, the low-molar substitution is the main determinant of increased metabolic degradation, which ascertains undesirable effects, particularly on hemostasis. Slowly degradable HES, characterized by high- and medium-molecular weight, determine plasmatic reduction on the levels of factor VIII and vWF. At the same time, it decreases platelet reactivity under two mechanisms: decrease in the availability of the platelet fibrinogen receptor glycoprotein IIb-IIIa and interference on platelet-linking properties of vWF. On the other hand, fast degradable HES solutions with medium- and low-molecular weight showed reduced effects on hemostasis.

Table 5 Biochemical Findings of Patients Undergoing Hip Arthroplasty.

Mean (95%CI)	HES 130 / 0.4 (N=24)	Lactated Ringer (N=24)	P
Sodium (mEq.L⁻¹)			
Baseline	141 (139 to 142)	139 (138 to 140)	0.055
2h after incision	140 (139 to 141)	138 (137 to 139)	-
End of surgery	139 (139 to 140)	139 (138 to 140)	-
24h after surgery	139 (138 to 140)	138 (137 to 140)	-
Potassium (mEq.L⁻¹)			
Baseline	4.2 (4 to 4.4)	4.2 (4 to 4.4)	0.746
2h after incision*	3.9 (3.8 to 4.1)	4 (3.8 to 4.2)	-
End of surgery*	3.9 (3.8 to 4)	3.9 (3.8 to 4)	-
24h after surgery*	3.9 (3.7 to 4)	3.9 (3.8 to 4)	-
AST (U/L)			
Baseline	20.8 (17.3 to 24.4)	19.1 (16.9 to 21.3)	0.162
2h after incision	21.6 (18.7 to 24.5)	18.7 (16.7 to 20.7)	-
End of surgery	21 (17.8 to 24.1)	18.9 (17.1 to 20.6)	-
24h after surgery	22.3 (18.6 to 26)	18.5 (16.1 to 20.9)	-
ALT (U/L)			
Baseline	19.3 (16.7 to 21.9)	17.1 (14.2 to 20.1)	0.091
2h after incision	19 (16.8 to 21.2)	17 (15 to 18.9)	-
End of surgery	19.3 (17.1 to 21.4)	16.7 (14.9 to 18.4)	-
24h after surgery	20.5 (17.7 to 23.2)	16.8 (14.7 to 18.8)	-
Serum glucose (mg.dL⁻¹)			
Baseline	93 (87 to 98)	96 (91 to 100)	0.617
2h after incision*	102 (96 to 108)	100 (96 to 104)	-
End of surgery*	104 (97 to 111)	100 (96 to 104)	-
24h after surgery*	108 (99 to 118)	105 (96 to 113)	-
Serum creatinine (mg.dL⁻¹)			
Baseline	0.86 (0.77 to 0.95)	0.82 (0.71 to 0.92)	0.336
24h after surgery*	0.97 (0.88 to 1.05)	0.87 (0.75 to 0.99)	-

CI: Confidence Interval; * significant difference with baseline.

In this context, Gandhi et al.¹⁰ compared the safety of two starches (HES 130/0.4 vs. HES 670/0.75 in saline) during major orthopedic surgery¹⁰. The primary safety endpoints were calculated: total erythrocyte loss, the nadir factor VIII activity, and the nadir von Willebrand factor concentration within 2 hours of surgery completion. The total volume of colloid solution required for intraoperative volume replacement did not differ between HES 130/0.4 and hetastarch. The nadir factor VIII activity within 2 hours of the end of surgery decreased in both groups, but was lower for hetastarch than for HES 130/0.4 ($p = .0499$). For those who received more

than 1,000 mL of colloid, von Willebrand factor levels also decreased in both groups within 2 hours of the end of surgery, but the concentration was lower for hetastarch than for HES 130/0.4. They concluded that HES 130/0.4 and hetastarch were equally effective as plasma volume expanders, with HES 130/0.4 showing a lesser effect on coagulation¹⁰. Our study showed a similar finding of the low impact of HES 130/0.4 on coagulation tests, except for platelet aggregation.

The impact of blood transfusion on infection rates was determined by several studies^{11,29} that correlated immunological interplay between blood transfusion and infection.

Table 6 Clinical Outcomes in Patients Undergoing Hip Arthroplasty.

Variable	HES 130 / 0.4 (N = 24)	Lactated <i>Ringer</i> (N = 24)	p
Length of hospital stay (days) - median (IQR)	5 (3 to 7)	5 (4 to 6)	0.323
Cardiovascular complication	1/24 (4%)	0/24(0%)	1.000
Infection	0/24 (0%)	4/24 (17%)	0.037
Renal complication	1/24(4%)	0/24(0%)	1.000
Respiratory complication	1/24(4%)	0/24(0%)	1.000
Death	1/24 (4%)	0/24 (0%)	1.000

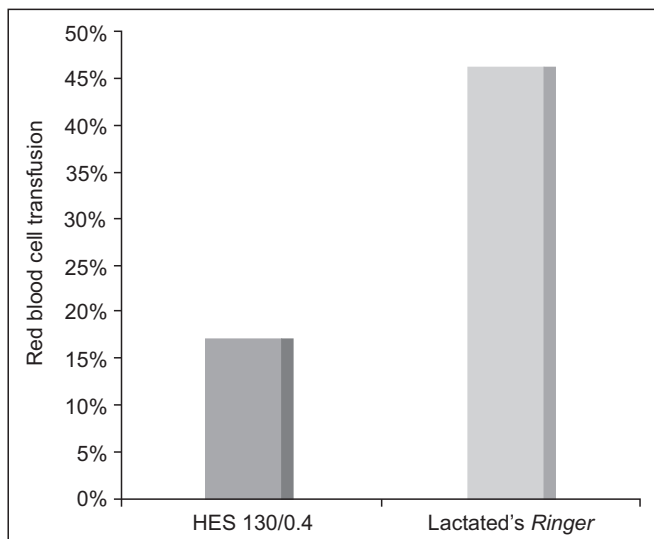


Figure 1 Relative Frequencies of Red Blood Cell Transfusion in Perioperative Period in Patients Undergoing Hip Arthroplasty.

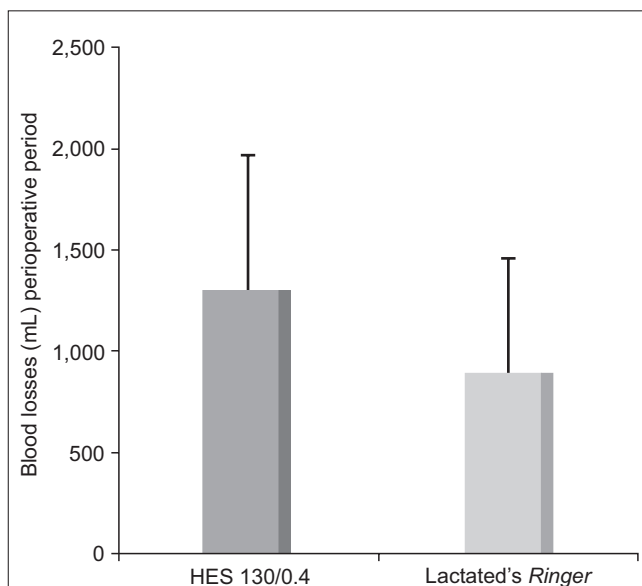


Figure 3 Platelet Aggregation After ADP Infusion in Patients Undergoing Hip Arthroplasty.

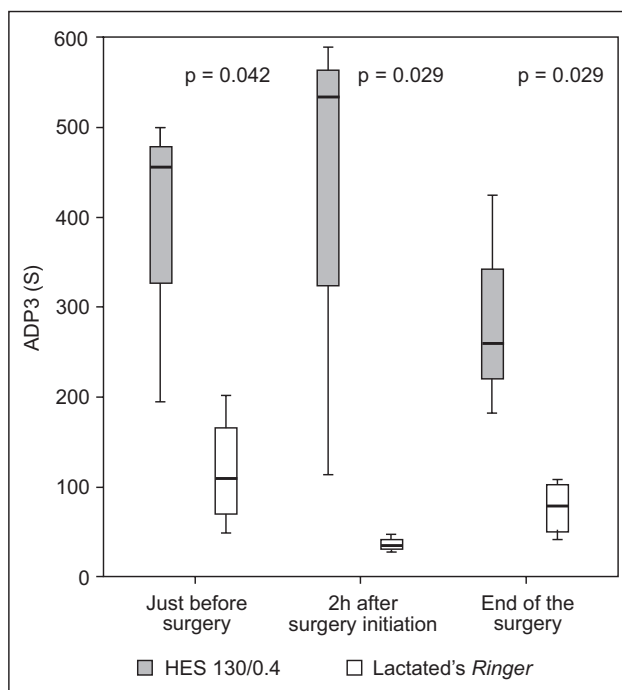


Figure 2 Blood Loss in Perioperative Period in Patients Undergoing Hip Arthroplasty.

In our study, the *Ringer* group required more transfusion and had a higher rate of infection. Four patients in this group had postoperative infection, and one of them was submitted to three surgical procedures combined with antibiotic therapy.

Fluid replacement with HES 130/0.4 resulted in reduced transfusion rates and in lower incidence of infection, compared to crystalloid solution, an outcome that suggests that colloid-induced hypervolemic hemodilution would be an attractive strategy to be applied in orthopedic surgery.

References

1. Jones SB, Whitten CW, Despotis GJ, Monk TG - The influence of crystalloid and colloid replacement solutions in acute normovolemic hemodilution: a preliminary survey of hemostatic markers. *Anesth Analg*, 2003;96:363-368.
2. Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G - Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2001;93:405-409.
3. Boldt J, Lehmann A, Römpert R, Haisch G, Isgró F - Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000;14:264-268.
4. Karanko MS, Klossner JA, Laaksonen VO - Restoring volume by crystalloid versus colloid after coronary artery bypass: hemodynamics, lung water, oxygenation, and outcome. *Crit Care Med*, 1987;15:559-566.
5. Boldt J, Knothe C, Zickmann B et al. - Influence of different intravascular volume therapies on platelet function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1993;76:1185-1190.
6. Haisch G, Boldt J, Krebs C et al. - Influence of a new hydroxyethyl starch preparation (HES 130/0.4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001;15:316-321.
7. Gallandat RCG, Siemons AW, Baus D et al. - A novel hydroxyethyl starch (Voluven®) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anesth*, 2000;47:1207-1215.
8. Grauer MT, Baus D, Woessner R et al. - Effects on general safety and coagulation after long-term, high-dose volume therapy with 6 % hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with acute ischemic stroke. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Critical Care*, 2001;5:P115-S54.
9. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P - Voluven® a lower substituted novel hydroxyethylstarch (HES 130/0.4) causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg*, 2001;92:855-862.
10. Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C et al. - Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven® (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch. *Anesthesiol*, 2007;106:1120-1127.
11. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al. - A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*, 1999;340:409-417.
12. Taylor RW, O'Brien JRN, Trottier Steven J et al. - Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2006;34:2302-2308.
13. Hladik W, Dollard Sheila, Mermin J et al. - Transmission of Human Herpesvirus 8 by Blood Transfusion. *New Engl J Med*, 2006; 355:1331-1338.
14. Innerhofer P, Walleczek C, Luz G et al. - Transfusion of buffy coat-depleted blood components and risk of postoperative infection in orthopedic patients. *Transfusion*, 1999;39:625-632.
15. Spiess BD - Red cell transfusions and Guidelines: a work in progress. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007;21:185-200.
16. D'Ambrosio A, Borghi B, Damato A, D'Amato G, Antonacci D, Valeri F - Reducing perioperative blood loss in patients undergoing total hip arthroplasty. *Int J Artif Organs*, 1999;22:47-51.
17. Lentschener C, Cottin P, Bouaziz H et al. - Reduction of blood loss and transfusion requirement by aprotinin in posterior lumbar spine fusion. *Anesth Analg*, 1999;89:590-597.
18. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R - A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 2004;350:2247-2256.
19. Cardinal DC, Flower RJ - The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods*, 1980;3:135-158.
20. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. - The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994;149:818-824.
21. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction - Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:2173-2195.
22. Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A - A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery - associated acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009;138:1370-1376.
23. Despotis GJ, Skubas NJ, Goodnough LT - Optimal management of bleeding and transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1999;11:84-104.
24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al.; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS - 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003;31:1250-1256.
25. Riley E, Cohen S, Rubenstein, Flanagan B - Prevention of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: six percent hetastarch versus lactated Ringer's solution. *Anesth Analg*, 1995;81:838-842.
26. Hartog CS, Bauer M, Reinhart K - The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anesth Analg*, 2011;112:156-164.
27. Langdown AJ, Field J, Grote J, Himayat H - Aprotinin (Trasylol) does not reduce bleeding in primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2000;15:1009-1012.
28. Ellger B, Freyhoff J, van Aken H, Marcus MAE, Booke M - High dose volume replacement using HES 130/0.4 during major surgery does not alter coagulation. *Europ J of Anaesth*, 2002;19: 297.
29. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G et al. - Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*, 2003;43:459-469.
30. Holcomb JB - Methods for improved hemorrhage control. *Crit Care*, 2004;8:S57-S60.
31. Fraga A de O, Fantoni DT, Otsuki DA, Pasqualucci CA, Abduch MC, Auler Jr JOC - Evidence for myocardial defects under extreme acute normovolemic hemodilution with hydroxyethyl starch and lactated Ringer's solution. *Shock*, 2005;24:388-395.
32. Margarido CB, Margarido NF, Otsuki DA et al. - Pulmonary function is better preserved in pigs when acute normovolemic hemodilution is achieved with hydroxyethyl starch versus lactated Ringer's solution. *Shock*, 2007;27:390-396.
33. Otsuki DA, Fantoni DT, Margarido CB et al. - Hydroxyethyl starch is superior to lactated Ringer as a replacement fluid in a pig model of acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth*, 2007;98:29-37.
34. Ruttman TG, James MF, Finlayson J - Effects on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral vascular surgery. *Br J Anaesth*, 2002;89:226-230.
35. Kozek-Langenecker S - In vitro testing of haemostatic side-effects of colloids. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006;50:518.
36. Thygesen C, Madjdpour C, Frascarolo P et al. - Effect of high- and low-molecular-weight low-substituted hydroxyethyl starch on blood coagulation during acute normovolemic hemodilution in pigs. *Anesthesiol*, 2006;105:1228-1237.
37. Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C - Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-210.



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br/rba/index.asp



ARTIGO CIENTÍFICO

Terapia de Reposição Volêmica Durante Artroplastia de Quadril Usando Hidroxietilamido (130/0,4) Comparado com *Ringer* lactato Diminui Transfusão de Sangue Alogênico e Infecção Pós-Operatória

Adilson Hamaji ¹, Ludhmila Hajjar* ², Marcelo Caiero ³, Juliano Almeida ⁴,
Rosana Ely Nakamura ⁴, Eduardo A Osawa ⁴, Julia Fukushima ⁵, Filomena R Galas ²,
Jose Otavio Costa Auler Junior ⁶

1. Divisão de Anestesiologia, Instituto de Ortopedia e Traumatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Brasil
 2. Doutorado; Divisão de Anestesiologia, Instituto do Coração, HC-FMUSP, Brasil
 3. Departamento de Ortopedia, FMUSP; Instituto de Ortopedia e Traumatologia, HC-FMUSP, Brasil
 4. Médico, Divisão de Anestesiologia, Instituto do Câncer, Brasil
 5. Mestrado; Médica, Divisão de Anestesiologia, Instituto do Coração, HC-FMUSP, Brasil
 6. Doutorado; Professor Titular; Disciplina de Anestesiologia, HC-FM-USP, Brasil; Laboratorio de Investigação Médica (LIM/08), FMUSP, Brasil
- Recebido do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FM-USP), Brasil.

Submetido em 18 de agosto de 2011. Aprovado para publicação em março de 2012.

Unitermos:

CIRURGIA:
Ortopédica;
Artroplastia de Quadril;
TÉCNICAS ANESTÉSICAS:
Regional,
subaracnoidea;
SANGUE:
Transfusão;
Hetamido;
Hemodiluição.

Resumo

Justificativa e objetivos: O hidroxietilamido 130/0,4 (HES 130/0,4) é considerado um expansor plasmático efetivo quando comparado com cristaloides. Há controvérsia sobre sua superioridade em relação à otimização hemodinâmica e sobre possíveis efeitos prejudiciais na coagulação. O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos do HES 130/0,4 com os da solução de *Ringer* lactato durante artroplastia de quadril em pacientes adultos sob raqui-anestesia e levou em consideração sangramento intraoperatório, parâmetros hemodinâmicos, coagulograma, necessidade de transfusão e desfechos clínicos.

Métodos: Neste estudo randômico e controlado, 48 pacientes agendados para artroplastia de quadril com raqui-anestesia foram alocados em dois grupos: 24 receberam uma pré-carga de HES 130/0,4 (15 mL.kg⁻¹) e 24 receberam uma pré-carga de solução de *Ringer* lactato (30 mL.kg⁻¹) antes da cirurgia. Mensurações hemodinâmicas, concentração de hemoglobina, parâmetros bioquímicos e testes de coagulação foram avaliados em três períodos durante o procedimento cirúrgico. Os pacientes receberam acompanhamento médico durante a internação e até 30 dias no período pós-operatório. O principal fator foi a necessidade de transfusão de hemácias entre os grupos durante a internação. Os fatores secundários foram parâmetros hemodinâmicos, tempo de internação, mortalidade e ocorrência de complicações clínicas.

* Correspondência para: Av. Dr. Eneas C Aguiar n°. 44 São Paulo, SP, Brasil, Disciplina de Anestesiologia, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: pc.anestesiologia@incor.usp.br

no período pós-operatório. O principal fator foi a necessidade de transfusão de hemácias entre os grupos durante a internação. Os fatores secundários foram parâmetros hemodinâmicos, tempo de internação, mortalidade e ocorrência de complicações clínicas.

Resultados: A transfusão de hemácias foi necessária em 17% dos pacientes do grupo HES e em 46% dos pacientes do grupo *Ringer* lactato ($p = 0,029$). Infecções pós-operatórias foram observadas com mais frequência no grupo de *Ringer* lactato (17%) em comparação com o grupo HES (0), $p = 0,037$. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à mortalidade, ao tempo de internação e às complicações clínicas, exceto infecção.

Conclusões: Durante a artroplastia de quadril, os pacientes tratados com hemodiluição hipervolêmica normal com hidroxietilamido 130/0,4 precisaram de menos transfusão e apresentaram índice menor de infecção em comparação com os pacientes que receberam *Ringer* lactato.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado pela Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

Introdução

O melhor tipo de líquido para reposição volêmica intravascular em cirurgias de grande porte continua sendo uma questão controversa¹. Os colóides sintéticos parecem ser mais atraentes por causa da capacidade de manter o volume de líquido intravascular e a perfusão tecidual regional mais eficientemente do que os cristalóides²⁻⁴. No entanto, as soluções colóides, tais como os amidos de hidroxietil (HES), a gelatina e o dextrano, são mais caras do que as soluções cristalóides e podem estar associadas a efeitos adversos, tais como insuficiência renal aguda e distúrbios de coagulação e plaquetas^{5,6}.

Os HES de terceira geração, como HES 130/0,4 e HES 130/0,42, estão relacionados a taxas menores de efeitos adversos, provavelmente por causa das características estruturais, uma vez que diminuem o peso molecular e o grau de substituição molar em comparação com outras soluções de HES^{7,8}.

Um estudo multicêntrico e randômico mostrou que a transfusão alogênica aumenta as taxas de morbidade e mortalidade em pacientes gravemente doentes¹¹. Os efeitos adversos associados à transfusão de sangue incluem taxas mais altas de infecção e risco de comprometimento imunológico, além de aumento dos custos¹²⁻¹⁵. Agentes farmacológicos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico (EACA), podem reduzir a perda sanguínea perioperatória ao interferir na fibrinólise¹⁶. Muitos estudos restritos avaliaram o uso de antifibrinolíticos em cirurgia ortopédica e observaram sua eficiência na redução de perda sanguínea. Infelizmente, eles não têm muito poder estatístico para detectar a eficácia em resultados clínicos mais relevantes. Além disso, resta a preocupação de que tais agentes possam promover um estado de hipercoagulabilidade na presença de risco de tromboembolismo venoso, como em cirurgia ortopédica^{17,18}.

Este estudo prospectivo, randômico e controlado foi conduzido para comparar os efeitos do HES 130/0,4 com os da solução de *Ringer* lactato durante artroplastia de quadril em pacientes adultos sob raqui-anestesia e levou em consideração os desfechos clínicos.

Métodos

Desenho de estudo e estratégias de tratamento

Conduzimos durante 24 meses um estudo prospectivo, randômico e controlado que incluiu pacientes consecutivos agendados para artroplastia de quadril eletiva no Instituto

de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brasil. Os critérios de exclusão foram idade inferior a 18 anos; obesidade ($IMC > 40 \text{ kg.m}^{-2}$); doença renal crônica (clearance de creatinina inferior a $60 \text{ mL.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$); estado físico ASA III ou superior, de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia; anemia crônica (hemoglobina pré-operatória inferior a 10 g.dL^{-1}); contagem baixa de plaquetas (contagem pré-operatória de plaquetas inferior a $150 \times 10^3.\mu\text{L}^{-1}$); coagulopatia (história prévia de tempo de protrombina superior a 14,8 segundos); disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40%); infarto do miocárdio durante os últimos seis meses; angina instável; disfunção hepática (bilirrubina total superior a $1,5 \text{ mg.dL}^{-1}$) e recusa de consentimento.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e o termo de consentimento informado foi obtido de todos os pacientes antes da inscrição nos grupos de estudo.

Os pacientes foram randomicamente designados para o grupo HES ou o grupo *Ringer* lactato na proporção de 1:1. Envelopes opacos preparados pelo estatístico em comando com o uso de uma tabela de números aleatórios foram abertos sequencialmente para determinar o grupo de tratamento do paciente. O coordenador da pesquisa inscreveu os participantes e obteve as assinaturas do consentimento informado. O anestesiológista obteve informações sobre o tratamento. Os pacientes e os avaliadores dos resultados desconheciam a designação dos grupos.

Imediatamente após o procedimento anestésico, os pacientes do grupo HES receberam 15 mL.kg^{-1} de HES 130/0,4 a 6% por via intravenosa (IV) e os pacientes do grupo *Ringer* lactato receberam 30 mL.kg^{-1} de *Ringer* lactato. O gatilho para a reposição de líquidos adicionais foi pressão arterial sistólica inferior a 90 mm Hg e/ou redução de 20% do valor basal ou frequência cardíaca superior a 100 batimentos por minuto. Vasopressores foram usados em caso de hipotensão persistente, a despeito da reposição de fluidos. Transfusão de hemácias foi administrada em pacientes com instabilidade hemodinâmica (pressão arterial média inferior a 65 mm Hg, a despeito da reposição adequada de líquidos) associada à hemoglobina inferior a 8 g.dL^{-1} .

Protocolo de anestesia

Os pacientes foram pré-medicados com 5 mg de midazolam IV na sala de pré-anestesia. Todos os pacientes foram continuamente monitorados com pressão arterial não invasiva, eletrocardiograma e oximetria de pulso. Um cateter periférico

(calibre 16) foi inserido sob anestesia local em veia cubital. Cateteres arteriais (venoso e central) foram colocados como exigido. Raquianestesia foi administrada, de preferência no espaço L3/L4, com uma agulha de calibre 27G. Uma mistura de bupivacaína isobárica (20 mg) e morfina (100 µg) foi usada em todos os pacientes. Sedação com propofol IV (0.1 µg.kg⁻¹) foi administrada em todos os pacientes durante o procedimento cirúrgico. Prevenção de hipotermia durante a cirurgia e o período de recuperação foram feitos com o uso de uma manta térmica e líquidos IV aquecidos. Após o procedimento cirúrgico, todos os pacientes foram transferidos para a sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) até a recuperação completa da anestesia. Os pacientes receberam alta da SRPA e foram levados para enfermarias comuns, de acordo com os critérios de alta de Aldrete-Kroulic.

Avaliação basal e coleta de dados

No momento da randomização, dados demográficos e clínicos foram obtidos para cada paciente. Os valores laboratoriais pré-operatórios coletados até 24 horas antes da cirurgia foram registrados e incluíam: hemoglobina, hematócrito, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativa, nível de creatinina, bilirrubina e contagem de plaquetas. Durante a cirurgia, a pressão arterial, a frequência cardíaca e a oximetria de pulso foram registradas imediatamente antes e após a anestesia regional, a cada 15 minutos até o fim da cirurgia, bem como na sala de recuperação. Amostras de sangue para medir os níveis de hemoglobina, sangue arterial para gasometria e avaliação de coagulação e agregação de plaquetas foram colhidas imediatamente antes da cirurgia, duas horas após a incisão, no fim da cirurgia e 24 horas após o procedimento cirúrgico. A agregação de plaquetas foi avaliada por agregometria por transmissão de luz com o uso de agregômetro PAP-4 depois de infusão de ADP¹⁹⁻²⁰.

As perdas sanguíneas no campo cirúrgico foram avaliadas pelo cálculo da quantidade de sangue nos aspiradores cirúrgicos e por pesagem das esponjas cirúrgicas durante o procedimento. Nas 24 horas restantes do período pós-operatório, as perdas sanguíneas foram avaliadas pela obtenção do volume do tubo de drenagem. Todos os líquidos administrados IV e eritrócitos foram registrados desde o início da cirurgia até as primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico.

Os dados coletados durante a internação dos pacientes foram o uso de transfusão de hemácias e as complicações clínicas. Os resultados clínicos foram avaliados por pesquisadores que desconheciam os grupos de pacientes.

Complicações hematológicas foram definidas como disfunção da agregação de plaquetas e um aumento de perda sanguínea durante o perioperatório e nas primeiras 24 horas do pós-operatório. Complicações respiratórias foram definidas como necessidade de ventilação mecânica e desenvolvimento de pneumonia ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) definida por critérios padrão²¹. Complicações cardíacas incluíam choque cardiogênico, taquiarritmia ou isquemia cardíaca perioperatória²².

A função renal foi avaliada diariamente com o uso da classificação RIFLE (risco, lesão, insuficiência, perda e doença renal em estágio terminal)²³. A necessidade de substituição da terapia renal foi registrada.

As complicações infecciosas incluíam choque séptico, definido pelos critérios padrão; pneumonia, definida por um novo infiltrado pulmonar à radiografia torácica e presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: temperatura de

38°C ou superior; leucocitose superior a 12.000 células.µL⁻¹; leucopenia inferior a 3.000 células.µL⁻¹; secreções purulentas endotraqueais com coloração de Gram que mostrassem mais de 25 neutrófilos e menos de 10 células epiteliais por campo; ferida infeccionada, definida como uma infecção superficial ou profunda com resultados positivos em culturas obtidas do ferimento²⁴.

Mensuração dos desfechos

O desfecho primário foi a necessidade de transfusão de hemácias desde o momento da operação até 30 dias após o procedimento. Os desfechos secundários incluíam a comparação das variáveis hemodinâmicas e dos parâmetros de perfusão tecidual entre os grupos durante o procedimento cirúrgico; a incidência de todas as complicações pós-operatórias, com inclusão das complicações infecciosas, hematológicas, cardiovasculares, respiratórias e renais e o tempo de internação.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado com base numa incidência de 40% de transfusões de sangue. Considerando-se um erro alfa de 0,05 e poder estatístico de 0,80, determinamos que um mínimo de 23 pacientes em cada grupo era necessário para conduzir o presente estudo.

Os resultados são expressos em média com intervalos de confiança (IC) de 95% ou medianas com intervalos interquartis (IQR). As variáveis contínuas foram comparadas com o uso do teste *t* de Student ou do teste U de Mann-Whitney e as variáveis categóricas com o uso do teste do qui-quadrado ou o exato de Fisher. As diferenças entre- e intra-grupos foram analisadas pela classificação da análise de variância simples (1 variável). Os testes foram bicaudais e os valores de *p* < 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. As análises estatísticas foram feitas com o uso do programa SPSS versão 18,0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

Resultados

Foram incluídos no estudo 48 pacientes: 24 designados para o grupo HES 130/0,4 e 24 para o grupo *Ringer* lactato. As características iniciais foram bem pareadas entre os grupos de estudo (Tabela 1). As necessidades de anestésicos e a duração de cirurgia também foram semelhantes entre os grupos. Não houve diferença quanto à temperatura corporal intraoperatória e aos parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressões sistólica e diastólica) entre os grupos (Tabela 2). Não houve diferença com relação ao débito urinário, à necessidade de norepinefrina, ao suporte inotrópico e à administração de líquidos adicionais.

Os parâmetros de coagulação e os valores de hemoglobina e hematócritos em momentos diferentes foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela 3). A gasometria arterial não revelou qualquer diferença entre os grupos nos valores de pH arterial, pressão parcial de oxigênio, pressão parcial de dióxido de carbono, excesso de base e bicarbonato (Tabela 4). A análise bioquímica não foi diferente entre os grupos (Tabela 5).

Desfechos clínicos

Transfusão de sangue no período perioperatório

No grupo *Ringer* lactato, 11 pacientes (46%) precisaram de transfusão de hemácias durante a internação, em comparação com quatro pacientes (17%) no grupo HES (*p* = 0,029) (Figura 1).

Tabela 1 Características Basais dos Pacientes do Estudo.

Variável	HES 130/0,4 (N = 24)	<i>Ringer</i> lactato (N = 24)	p
Idade (anos) - média (IC 95%)	54 (47 a 61)	53 (47 a 59)	0,889
Homem - n (%)	14 (58,3%)	9 (37,5%)	0,149
Peso (kg) - média (IC 95%)	74 (71 a 77)	71 (66 a 75)	0,248
Duração da cirurgia (min) - mediana (IQR)	158 (120 a 190)	155 (135 a 180)	0,860
Duração da anestesia (min) - mediana (IQR)	208 (180 a 240)	225 (169 a 240)	0,615

IC: Intervalo de Confiança; IQR: Intervalo Interquartil.

Tabela 2 Variáveis Clínicas e Hemodinâmicas dos Pacientes Submetidos à Artroplastia de Quadril.

Média (IC 95%)	HES 130/0,4 (n = 24)	<i>Ringer</i> lactato (n = 24)	p
Frequência cardíaca (bpm)			
Basal	77 (74 a 81)	78 (73 a 83)	0,058
2h após incisão	80 (76 a 85)	72 (67 a 77)	-
Fim da cirurgia	83 (79 a 87)	75 (70 a 80)	-
Pressão arterial sistólica (mm Hg)			
Basal	131 (124 a 138)	131 (126 a 137)	0,508
2h após incisão*	109 (102 a 115)	103 (98 a 108)	-
Fim da cirurgia*	112 (107 a 118)	111 (107 a 115)	-
Pressão arterial diastólica (mm Hg)			
Basal	79 (75 a 83)	82 (77 a 87)	0,508
2h após incisão*	63 (59 a 67)	57 (53 a 62)	-
Fim da cirurgia*	66 (63 a 69)	66 (61 a 71)	-
Temperatura corporal (°C)			
Basal	36,3 (36,2 a 36,4)	36,3 (36,2 a 36,4)	0,508
2h após incisão*	36 (36 a 36,1)	35,9 (35,8 a 36,1)	-
Fim da cirurgia*	36,2 (36,1 a 36,4)	36,1 (35,9 a 36,2)	-

IC: Intervalo de Confiança; *Diferença basal significativa.

Agregação plaquetária

Os testes de agregação plaquetária estavam significativamente prejudicados no grupo HES em comparação com o grupo *Ringer* lactato (Figura 2). D = a diferença entre os grupos foi demonstrada imediatamente após a infusão de HES (p = 0,042), após duas horas (p = 0,029) e no fim do procedimento cirúrgico (p = 0,029).

Perda sanguínea no período perioperatório

A quantidade total de perda sanguínea foi significativamente maior no grupo HES do que no grupo *Ringer* lactato (média 1.296 mL ± 673,24 versus 890,00 ± 566,54 mL, respectivamente, p < 0,0460) (Figura 3).

Desfechos secundários

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à mortalidade hospitalar ou tempo de internação, tanto na SRPA quanto nas enfermarias regulares (Tabela 6). Não

houve diferença quanto à ocorrência de complicações cardíacas, respiratórias e renais. Os pacientes do grupo *Ringer* lactato apresentaram um número maior de complicações infecciosas (4/24, 17%) do que os do grupo HES (0) (p = 0,03). Três pacientes apresentaram infecção da ferida e um paciente apresentou infecção de prótese. Uma morte no pós-operatório ocorreu no grupo HES secundária a enfarte do miocárdio, levando a choque cardiogênico fatal.

Discussão

Nos pacientes submetidos à artroplastia de quadril, a reposição de líquidos com hidroxietilamido 130/0,4 resultou em taxas maiores de sangramento em comparação com os que receberam *Ringer* lactato. Por outro lado, os pacientes tratados com amido precisaram de menos transfusões e apresentaram uma taxa menor de infecção. As taxas mais elevadas de sangramento atribuídas ao grupo HES não comprometeram os resultados clínicos desses pacientes.

Tabela 3 Análise Hematológica dos Pacientes Submetidos à Artroplastia de Quadril.

Média (IC 95%)	HES 130/0,4 (n = 24)	Ringer lactato (n = 24)	P
Tempo de trombina (s)			
Basal	1,01 (0,98 a 1,04)	1,01 (0,98 a 1,03)	0,346
2h após incisão*	1,03 (1 a 1,06)	1,04 (1,02 a 1,06)	-
Fim da cirurgia*	1,03 (1 a 1,07)	1,06 (1,04 a 1,09)	-
24h após cirurgia*	1,02 (0,99 a 1,05)	1,04 (1 a 1,08)	-
Tempo de protrombina (s)*			
Basal	1,03 (0,98 a 1,08)	1,43 (0,62 a 2,24)	0,597
2h após incisão	1,08 (1,03 a 1,12)	1,05 (1,02 a 1,08)	-
Fim da cirurgia	1,18 (1,08 a 1,27)	1,12 (1,07 a 1,17)	-
24h após cirurgia	1,21 (1,08 a 1,34)	1,12 (1,07 a 1,17)	-
Tempo parcial de tromboplastina (s)			
Basal	1,04 (1 a 1,09)	1,4 (0,59 a 2,21)	0,612
2h após incisão	1,09 (1,04 a 1,14)	1,02 (0,98 a 1,06)	-
Fim da cirurgia	1,1 (1,04 a 1,16)	1,03 (0,99 a 1,07)	-
24h após cirurgia	1,08 (1,02 a 1,15)	1,07 (1 a 1,15)	-
Hemoglobina (g/dL)			
Basal	13,8 (13,1 a 14,5)	13,6 (13 a 14,3)	0,629
2h após incisão*	10,4 (9,7 a 11,2)	10,9 (10,1 a 11,7)	-
Fim da cirurgia*	9,9 (9,4 a 10,3)	10,1 (9,1 a 11,2)	-
Hematócritos (%)			
Basal	42 (40 a 44)	41 (39 a 43)	0,772
2h após incisão*	31 (29 a 34)	32 (30 a 35)	-
Fim da cirurgia*	30 (28 a 31)	30 (27 a 33)	-

IC: Intervalo de Confiança; *Diferença basal significativa.

A cirurgia eletiva ortopédica de grande porte foi escolhida por oferecer um padrão de ambiente cirúrgico comum que permitiu basear amplamente o desenho do estudo na rotina clínica. A razão de 2:1 do volume de cristalóide-coloide foi estabelecida com base em estudos anteriores que compararam a eficácia de colóides *versus* cristalóides^{18,25,26}.

Em nosso estudo, o maior impacto dos colóides nos testes de agregação plaquetária não demonstrou resultar em piores desfechos clínicos, pois o grupo HES recebeu menos transfusões. A hipótese para esse achado é que os colóides contribuíram para uma melhora da estabilidade hemodinâmica e, portanto, menos pacientes desse grupo precisaram de transfusão.

Considerando os efeitos deletérios produzidos pela transfusão alogênica em diferentes cenários clínicos²⁷ e de acordo com dados que mostram um impacto relativamente baixo das novas gerações de amidos na coagulação²⁸, a administração de HES seria uma opção atraente para a reposição de líquidos tradicional em cirurgias ortopédicas de grande porte sob raquianestesia.

Os protocolos tradicionais envolvem a expansão sérica com cristalóides e os protocolos liberais com transfusão alogênica. De fato, as evidências de estudos anteriores que

mostraram os benefícios da transfusão de sangue alogênico são profundamente prejudicadas por um número significativo de estudos com pouco poder estatístico e coorte pequena. Além disso, o estudo *Transfusion Requirements in Critical Care* (TRICC) - o único grande estudo randômico controlado que comparou a estratégia de transfusão restritiva *versus* liberal - teve poder estatístico suficiente para favorecer a estratégia restritiva de transfusão em pacientes clínicos em UTI¹¹. Em um grande estudo ortopédico conduzido em 1999, 2.640 pacientes agendados para artroplastia de quadril e 1.305 para artroplastia de joelho foram avaliados²⁹. Receberam transfusão, das quais apenas 35% foram autólogas e 25% alogênicas, 2.762 (69%) pacientes. O achado mais importante desse estudo foi a taxa de infecção da ferida significativamente maior nos pacientes expostos à transfusão alogênica do que à autóloga (4,2% vs. 1%, respectivamente)²⁹.

No entanto, as técnicas comuns que podem reduzir a transfusão de sangue alogênico durante cirurgias de grande porte, como a aceitação de níveis mais baixos de hemoglobina antes de decidir pela transfusão, o uso rotineiro de hemodiluição normovolêmica aguda (HNA), a recuperação

Tabela 4 Gasometria dos Pacientes Submetidos à Artroplastia de Quadril.

Média IC (95%)	HES 130/0,4 (N = 24)	<i>Ringer</i> lactato (N = 24)	P
pH			
Basal	7,37 (7,36 a 7,39)	7,38 (7,36 a 7,39)	0,240
2h após incisão*	7,37 (7,34 a 7,39)	7,32 (7,3 a 7,35)	-
Fim da cirurgia*	7,33 (7,3 a 7,35)	7,33 (7,3 a 7,35)	-
24h após cirurgia	7,37 (7,35 a 7,39)	7,36 (7,34 a 7,37)	-
Arterial PO₂ (mm Hg)			
Basal	100 (84 a 117)	104 (90 a 119)	0,206
2h após incisão *	143 (115 a 171)	155 (136 a 174)	-
Fim da cirurgia*	111 (97 a 125)	131 (112 a 151)	-
24h após cirurgia	95 (93 a 97)	99 (93 a 105)	-
Arterial PCO₂ (mm Hg)			
Basal	41 (39 a 43)	43 (38 a 47)	0,742
2h após incisão	43 (40 a 45)	42 (39 a 45)	-
Fim da cirurgia	43 (41 a 46)	43 (41 a 46)	-
24h após cirurgia	41 (39 a 42)	41 (39 a 43)	-
Excesso de base (mmol.L⁻¹)			
Basal	-0,72 (-1,37 a -0,06)	-0,33 (-1,31 a 0,65)	0,894
2h após incisão*	-1,66 (-2,61 a -0,71)	-1,38 (-2,47 a -0,3)	-
Fim da cirurgia*	-2,59 (-3,71 a -1,47)	-2,61 (-3,66 a -1,56)	-
24h após cirurgia	-0,62 (-1,36 a 0,12)	-1 (-1,68 a -0,31)	-
Bicarbonato de sódio (mEq.L⁻¹)			
Basal	24 (24 a 25)	24 (23 a 25)	0,577
2h após incisão*	23 (22 a 24)	23 (22 a 24)	-
Fim da cirurgia*	23 (21 a 24)	22 (21 a 23)	-
24h após cirurgia	24 (23 a 25)	24 (23 a 24)	-

IC: Intervalo de Confiança; *Diferença basal significativa.

de células e o controle farmacológico de hemorragia, não são sistematicamente usadas na maioria dos países^{30,37}. Embora seja extremamente viável, HNA não é amplamente usada. Investigamos extensivamente de modo experimental os efeitos da HNA no coração³¹, nos pulmões e em diferentes órgãos³²⁻³³. Nesses estudos experimentais, os resultados foram favoráveis aos coloides *versus* cristaloides para reposição de líquidos no que diz respeito à preservação da arquitetura celular e orgânica. Em nosso estudo, no entanto, os pacientes submetidos à hemodiluição hipervolêmica com HES 130/0,4 apresentaram mais sangramento do que os pacientes que receberam quantidades moderadas de *Ringer* lactato. Isso poderia ser o resultado da hemodiluição e/ou da ação direta do amido no sistema de coagulação. Considerando os efeitos da hemodiluição, Ruttman e col.³⁴ tiveram como objetivo investigar se a hemodiluição alterava a coagulação em pacientes agendados para cirurgia vascular periférica sob anestesia regional. Embora um volume bem menor tenha sido usado em ambos os grupos em comparação com o nosso

estudo, o grupo que recebeu coloides não mostrou distúrbio de coagulação. Em contraste, aqueles que receberam cristaloides apresentaram mais mudanças no perfil de coagulação medido por tromboelastografia. Os autores concluíram que isso foi causado pela diluição plasmática determinada pela rápida infusão de cristaloides.

Em nosso estudo, os pacientes tratados com amido apresentaram mais sangramento. A causa pode ter sido a hemodiluição aguda, pois 30 mL.kg⁻¹ foram administrados na tentativa de manter o paciente hemodinamicamente estável, sem necessidade de transfusão adicional. Os efeitos diretos do amido na hemostase e na coagulação também devem ser considerados. O teste de agregação plaquetária usado em nossa investigação foi significativamente afetado e essa constatação enfatiza os efeitos mais pronunciados dos amidos na função das plaquetas, em comparação com os efeitos em outros componentes do sistema hemostático, como mostrado por vários estudos. Kozek-Langenecker e col.³⁵ descreveram o mecanismo molecular dos amidos no

Tabela 5 Achados Bioquímicos dos Pacientes Submetidos à Artroplastia de Quadril.

Média (95%CI)	HES 130/0,4 (n = 24)	Ringer lactato (n = 24)	P
Sódio (mEq.L⁻¹)			
Basal	141 (139 a 142)	139 (138 a 140)	0,055
2h após incisão	140 (139 a 141)	138 (137 a 139)	-
Fim da cirurgia	139 (139 a 140)	139 (138 a 140)	-
24h após cirurgia	139 (138 a 140)	138 (137 a 140)	-
Potássio (mEq.L⁻¹)			
Basal	4,2 (4 a 4,4)	4,2 (4 a 4,4)	0,746
2h após incisão*	3,9 (3,8 a 4,1)	4 (3,8 a 4,2)	-
Fim da cirurgia*	3,9 (3,8 a 4)	3,9 (3,8 a 4)	-
24h após cirurgia*	3,9 (3,7 a 4)	3,9 (3,8 a 4)	-
AST (U/L)			
Basal	20,8 (17,3 a 24,4)	19,1 (16,9 a 21,3)	0,162
2h após incisão	21,6 (18,7 a 24,5)	18,7 (16,7 a 20,7)	-
Fim da cirurgia	21 (17,8 a 24,1)	18,9 (17,1 a 20,6)	-
24h após cirurgia	22,3 (18,6 a 26)	18,5 (16,1 a 20,9)	-
ALT (U/L)			
Basal	19,3 (16,7 a 21,9)	17,1 (14,2 a 20,1)	0,091
2h após incisão	19 (16,8 a 21,2)	17 (15 a 18,9)	-
Fim da cirurgia	19,3 (17,1 a 21,4)	16,7 (14,9 a 18,4)	-
24h após cirurgia	20,5 (17,7 a 23,2)	16,8 (14,7 a 18,8)	-
Glicose sérica (mg.dL⁻¹)			
Basal	93 (87 a 98)	96 (91 a 100)	0,617
2h após incisão*	102 (96 a 108)	100 (96 a 104)	-
Fim da cirurgia*	104 (97 a 111)	100 (96 a 104)	-
24h após cirurgia*	108 (99 a 118)	105 (96 a 113)	-
Creatinina sérica (mg.dL⁻¹)			
Basal	0,86 (0,77 a 0,95)	0,82 (0,71 a 0,92)	0,336
24h após cirurgia*	0,97 (0,88 a 1,05)	0,87 (0,75 a 0,99)	-

IC: Intervalo de Confiança; *Diferença basal significativa.

sistema de coagulação. De acordo com esse estudo, a baixa substituição molar é o principal determinante do aumento da degradação metabólica, que acarreta efeitos indesejáveis, particularmente na hemostase. O HES lentamente degradável, caracterizado pelos pesos moleculares alto e médio, determina a redução dos níveis plasmáticos dos fatores VIII e vWF. Ao mesmo tempo, diminui a reatividade das plaquetas por dois mecanismos: redução da disponibilidade do receptor plaquetário de fibrinogênio (glicoproteínas IIb-IIIa) e interferência nas propriedades de ligação de vWF a plaquetas. Por outro lado, as soluções de HES rapidamente degradáveis com pesos moleculares médio e baixo mostraram efeitos reduzidos na hemostase.

Nesse contexto, Gandhi e col.¹⁰ compararam a segurança de dois amidos (HES 130/0,4 vs. HES 670/0,75 em solução salina) durante cirurgia ortopédica de grande porte¹⁰. Os desfechos primários de segurança calculados foram perda total de eritrócitos, atividade nadir do fator VIII e o nadir da concentração do fator de von Willebrand dentro de duas horas após a conclusão da cirurgia. O volume total da solução coloidal necessário para substituir o volume intraoperatório não diferiu entre HES 130/0,4 e HES 670/0,75. O nadir da atividade do fator VIII dentro de duas horas após o fim da cirurgia diminuiu em ambos os grupos, mas foi menor para HES 670/0,75 do que para HES 130/0,4 (p = 0,0499). Para aqueles que receberam mais de 1.000 mL de coloide, os níveis

Tabela 6 Desfechos Clínicos em Pacientes Submetidos à Artroplastia de Quadril.

Variável	HES 130/0,4 (n = 24)	<i>Ringer</i> lactato (n = 24)	p
Período de internação (dias) - mediana (IQR)	5 (3 a 7)	5 (4 a 6)	0,323
Complicação cardiovascular	1/24 (4%)	0/24 (0%)	1.000
Infecção	0/24 (0%)	4/24 (17%)	0,037
Complicação renal	1/24(4%)	0/24 (0%)	1.000
Complicação respiratória	1/24(4%)	0/24 (0%)	1.000
Óbito	1/24 (4%)	0/24 (0%)	1.000

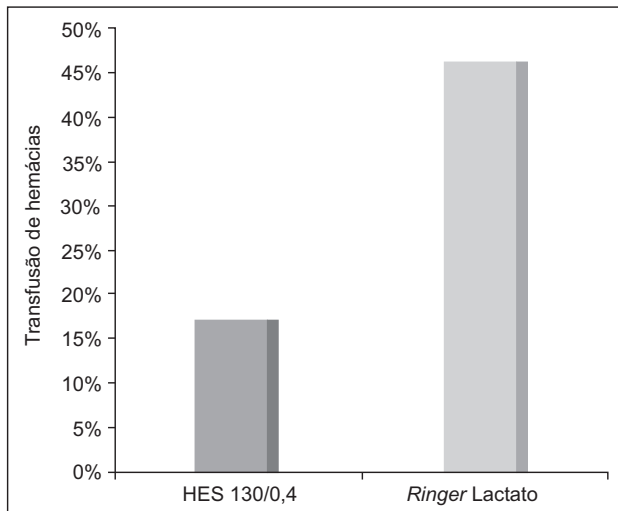


Figura 1 Frequências Relativas de Transfusão de Hemácias no Período Perioperatório em Pacientes Submetidos à Artroplastia de Quadril.

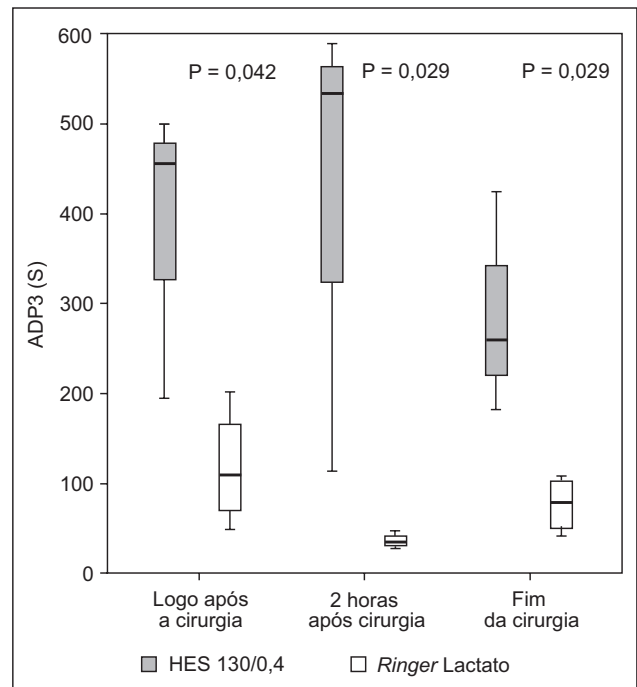


Figura 2 Agregação Plaquetária após Infusão de ADP em Pacientes Submetidos à Artroplastia de Quadril.

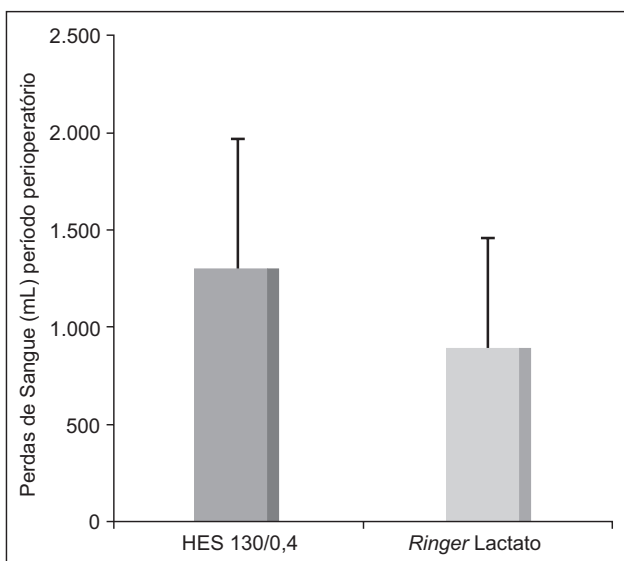


Figura 3 Perdas de Sangue no Período Perioperatório em Pacientes Submetidos à Artroplastia de Quadril.

do fator de von Willebrand também diminuíram em ambos os grupos dentro de duas horas após o fim da cirurgia, mas a concentração foi menor para HES 670/0,75 do que para HES 130/0,4. Os autores concluíram que HES 130/0,4 e HES 670/0,75 eram igualmente eficazes como expansores de volume plasmático e HES 130/0,4 apresentou efeito menor na coagulação¹⁰. Nosso estudo mostrou um achado semelhante, o baixo impacto do HES 130/0,4 em testes de coagulação, exceto para agregação plaquetária.

O impacto da transfusão de sangue nas taxas de infecção foi determinado por vários estudos^{11,29} que correlacionaram a interação imunológica entre transfusão de sangue e infecção. Em nosso estudo, o grupo *Ringer* lactato exigiu mais transfusões e teve uma taxa maior de infecções. Quatro pacientes desse grupo apresentaram infecção pós-operatória e um deles foi submetido a três procedimentos cirúrgicos combinados com antibioticoterapia.

A reposição de líquidos com HES 130/0,4 resultou em taxas reduzidas de transfusão e em menor incidência de infecção, em comparação com aqueles que receberam solução cristalóide - um resultado que sugere que a hemodiluição hipervolêmica induzida por colóide seria uma estratégia atraente para uso em cirurgia ortopédica.

Referências

- Jones SB, Whitten CW, Despotis GJ, Monk TG - The influence of crystalloid and colloid replacement solutions in acute normovolemic hemodilution: a preliminary survey of hemostatic markers. *Anesth Analg*, 2003;96:363-368.
- Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G - Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2001;93:405-409.
- Boldt J, Lehmann A, Römpert R, Haisch G, Isgro F - Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000;14:264-268.
- Karanko MS, Klossner JA, Laaksonen VO - Restoring volume by crystalloid versus colloid after coronary artery bypass: hemodynamics, lung water, oxygenation, and outcome. *Crit Care Med*, 1987;15:559-566.
- Boldt J, Knothe C, Zickmann B et al. - Influence of different intravascular volume therapies on platelet function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1993;76:1185-1190.
- Haisch G, Boldt J, Krebs C et al. - Influence of a new hydroxyethyl starch preparation (HES 130/0.4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001;15:316-321.
- Gallandat RCG, Siemons AW, Baus D et al. - A novel hydroxyethyl starch (Voluven®) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anesth*, 2000;47:1207-1215.
- Grauer MT, Baus D, Woessner R et al. - Effects on general safety and coagulation after long-term, high-dose volume therapy with 6 % hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with acute ischemic stroke. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Critical Care*, 2001;5:P115-S54.
- Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P - Voluven® a lower substituted novel hydroxyethylstarch (HES 130/0.4) causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg*, 2001;92:855-862.
- Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C et al. - Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven® (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch. *Anesthesiol*, 2007;106:1120-1127.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al. - A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*, 1999;340:409-417.
- Taylor RW, O'Brien JRN, Trottier Steven J et al. - Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2006;34:2302-2308.
- Hladik W, Dollard Sheila, Mermin J et al. - Transmission of Human Herpesvirus 8 by Blood Transfusion. *New Engl J Med*, 2006; 355:1331-1338.
- Innerhofer P, Walleczek C, Luz G et al. - Transfusion of buffy coat-depleted blood components and risk of postoperative infection in orthopedic patients. *Transfusion*, 1999;39:625-632.
- Spiess BD - Red cell transfusions and Guidelines: a work in progress. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007;21:185-200.
- D'Ambrosio A, Borghi B, Damato A, D'Amato G, Antonacci D, Valeri F - Reducing perioperative blood loss in patients undergoing total hip arthroplasty. *Int J Artif Organs*, 1999;22:47-51.
- Lentschener C, Cottin P, Bouaziz H et al. - Reduction of blood loss and transfusion requirement by aprotinin in posterior lumbar spine fusion. *Anesth Analg*, 1999;89:590-597.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R - A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 2004;350:2247-2256.
- Cardinal DC, Flower RJ - The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods*, 1980;3:135-158.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. - The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994;149:818-824.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction - Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:2173-2195.
- Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A - A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery - associated acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009;138:1370-1376.
- Despotis GJ, Skubas NJ, Goodnough LT - Optimal management of bleeding and transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1999;11:84-104.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al.; SCCM/ESICM/ACCP/ATLS/SIS - 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATLS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003;31:1250-1256.
- Riley E, Cohen S, Rubenstein, Flanagan B - Prevention of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: six percent hetastarch versus lactated Ringer's solution. *Anesth Analg*, 1995;81:838-842.
- Hartog CS, Bauer M, Reinhart K - The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anesth Analg*, 2011;112:156-164.
- Langdown AJ, Field J, Grote J, Himayat H - Aprotinin (Trasylol) does not reduce bleeding in primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2000;15:1009-1012.
- Ellger B, Freyhoff J, van Aken H, Marcus MAE, Booke M - High dose volume replacement using HES 130/0.4 during major surgery does not alter coagulation. *Europ J of Anaesth*, 2002;19: 297.
- Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G et al. - Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*, 2003;43:459-469.
- Holcomb JB - Methods for improved hemorrhage control. *Crit Care*, 2004;8:S57-S60.
- Fraga A de O, Fantoni DT, Otsuki DA, Pasqualucci CA, Abduch MC, Auler Jr JOC - Evidence for myocardial defects under extreme acute normovolemic hemodilution with hydroxyethyl starch and lactated Ringer's solution. *Shock*, 2005;24:388-395.
- Margarido CB, Margarido NF, Otsuki DA et al. - Pulmonary function is better preserved in pigs when acute normovolemic hemodilution is achieved with hydroxyethyl starch versus lactated Ringer's solution. *Shock*, 2007;27:390-396.
- Otsuki DA, Fantoni DT, Margarido CB et al. - Hydroxyethyl starch is superior to lactated Ringer as a replacement fluid in a pig model of acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth*, 2007;98:29-37.
- Ruttman TG, James MF, Finlayson J - Effects on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral vascular surgery. *Br J Anaesth*, 2002;89:226-230.
- Kozek-Langenecker S - In vitro testing of haemostatic side-effects of colloids. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006;50:518.
- Thyes C, Madjdpour C, Frascarolo P et al. - Effect of high- and low-molecular-weight low-substituted hydroxyethyl starch on blood coagulation during acute normovolemic hemodilution in pigs. *Anesthesiol*, 2006;105:1228-1237.
- Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C - Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-210.