

Aspectos da Transfusão Maciça de Sangue

A. F. Carvalho, TSA¹ & J. J. Ferreira²

Carvalho A F, Ferreira J J — Aspects of massive blood transfusion.

After defining massive blood transfusion (MT), the authors writes about its indications concerning the anesthesiologist and the conditions that exist for the procedure: sufficient stored bank blood, cross-matching, routes of administration, use of common or special filters, rewarding and the artifices used to increase the infusion speed. They set out considerations about the characteristics of ACD or CPD bank blood; the additives used to increase the storage time; the observed decreases in pH, PO₂, in platelets number and plasticity; in coagulation labile factors; in ionized Ca⁺ and Mg⁺; in temperature; in ATP and 2,3 DPG content and in glucose levels. They also set out considerations about elevations in K⁺, HPO₄⁻ and NH₄⁺; in citrate and in acid-base deficit; in viscosity and hemolysis and in microaggregates, with the etiologic factor of each one. After that, the authors write about the complications of MT and the ways of preventing or treating; infusion of denatured blood; hypothermia, pyrogenic, allergic and immunologic reactions, bacteriemia, tissue hypoxia, citrate intoxication, hypercalcemia, alteration in blood coagulation, shock lung, acid-base and hydrelectrolyte imbalance, hemoconcentration, renal insufficiency, pulmonary air embolism, transmission of various diseases and hemosiderosis.

Key-Words: BLOOD; COMPLICATIONS; TRANSFUSION: blood

Uma definição adequada de transfusão maciça de sangue deve obrigatoriamente relacionar o volume de sangue transfundido à volemia do paciente receptor e ao período de tempo despendido na sua execução. Existem várias definições atendendo parcialmente ou totalmente àqueles parâmetros referidos¹⁻³. Entretanto, a que nos parece mais bem posta do ponto de vista do anestesista é a de Belleville e cols.⁴: "transfusão maciça de sangue pode ser definida como a infusão de metade da massa sangüínea do paciente em menos de 12 horas".

Limitar-nos-emos a discorrer sobre os aspectos principais do tema que nos propomos a abordar, sem a menor pretensão de esgotá-lo.

Indicações

Três são as indicações principais de transfusão maciça de sangue:

1. **Reposição volêmica** — É a mais importante para o anestesista, feita, na maioria das vezes, em pacientes cirúrgicos que chegam ao hospital ou ao centro cirúrgico em hipovolemia grave, podendo ser a perda sangüínea aparente (hemorragia externa), oculta (hemorragia interna) ou mista.

A transfusão maciça pode ser mandatória antes do início do tratamento cirúrgico; deve ser prevista em determinadas cirurgias, mas pode ser necessária em casos de perdas sangüíneas volumosas intra-operatórias não esperadas.

2. **Circulação extracorpórea** — Na circulação extracorpórea o sangue do paciente, em geral normovolêmico, é misturado e diluído com a solução (*priming*, lastro) contida na máquina coração — pulmão, o que equivale a uma transfusão maciça⁵⁻⁸.

3. **Exsanguinotransfusão** — É processo que consiste na troca de, no mínimo, 85% da volemia do paciente por sangue homólogo⁹. É executada com maior freqüência em recém-nascidos portadores de doença hemolítica perinatal¹⁰. Entretanto,

Trabalho realizado no Serviço de Anestesiologia e CET/SBA do Hospital Estadual Getúlio Vargas, Rio de Janeiro, RJ

1 Chefe do Serviço e Responsável pelo CET/SBA

2 Médico em Especialização no CET/SBA

Correspondência para Alfredo F. Carvalho
Rua Francisco Medeiros, 43
21051 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 2 de janeiro de 1985

Aceito para publicação em 16 de abril de 1985

© 1985, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

também é feita no adulto em casos de intoxicação exógena aguda e no coma hemático⁹.

A exsanguinotransfusão não é concernente ao anestesista e a circulação extracorpórea é executada pelo perfusionista, razões pelas quais nós nos ocuparemos da transfusão maciça para reposições volêmicas agudas.

Condições para execução

Para a feitura de uma transfusão maciça há necessidade de atender a determinadas condições, as quais são de duas ordens:

1) A existência de:

a) *Estoque adequado de sangue homólogo compatível:*

Se não houver sangue homólogo compatível estocado à disposição do anestesista não haverá condições para a execução da transfusão maciça, pelo menos dentro de sua conceituação.

Atualmente, o sangue é guardado em bolsas plásticas com as hemácias separadas do plasma^{11, 12}, o que pode trazer algum problema quanto à velocidade desejável da transfusão e da reposição de proteínas plasmáticas osmoticamente ativas.

Também, a rigor não existe sangue totalmente compatível tal o número e variedades de subgrupos¹³.

Em circunstâncias especiais e na falta absoluta de sangue estocado, pode-se lançar mão de reinfusão do sangue do próprio paciente^{1, 14, 15, 16} após aspiração e filtração (hemorreinfusão, auto-transfusão ou transfusão de sangue autólogo). Enfatiza-se que não deve ser reinfundido sangue proveniente de áreas infectadas, contaminadas ou tumorais.

b) *Uma ou mais vias de introdução:*

O anestesista deve ter o paciente preparado para receber grandes infusões de sangue e de outros líquidos colóides ou cristalóides em curtos períodos de tempo, ou melhor, na velocidade necessária. Um dos seus cuidados primordiais deve ser a canulização percutânea ou cruenta de veias superficiais ou profundas de grosso calibre. A cânula venosa deve ser a de maior diâmetro para a determinada veia. É aconselhável ter pelo menos duas linhas venosas estabelecidas e em perfeito funcionamento¹⁷.

Em casos excepcionais, pode-se estabelecer uma linha arterial¹⁷, que teria a vantagem de não sobrecarregar o coração direito nas infusões muito

rápidas e de livrar os pulmões dos microagregados que conseguem atravessar o filtro do equipo de transfusão. Por outro lado, estes microagregados cairiam diretamente na circulação sistêmica, o que pode trazer problemas de microembolias nos diversos órgãos e tecidos, principalmente rins¹⁸.

Em casos extremos e estando aberto o tórax, pode ser feita a infusão diretamente na auricleta direita, correspondendo a uma transfusão venosa, ou na auricleta esquerda, o que equivale a uma transfusão arterial.

2) A possibilidade de:

c) *Filtração:*

Todo sangue estocado apresenta microagregados de plaquetas, leucócitos e fibrina, que devem ficar retidos em filtro adaptado ao equipo de transfusão, sem o que este material ganhará a pequena circulação, ficando retido ao nível dos capilares pulmonares, que são o filtro natural do sangue no organismo, provocando microembolizações^{2-4, 10, 17, 19-21}.

Os filtros comuns têm trama com diâmetro de 160 a 265 micra²², permitindo passagem de partículas que podem provocar microembolizações pulmonares. Para obviar este inconveniente, microfiltros de 20 a 40 micra de diâmetro foram criados, de lã de dacron ou de malhas de poliéster, para serem colocados em linha após os filtros comuns^{19, 23, 24}.

Entretanto, não há consenso sobre a utilidade real destes microfiltros adicionais, sendo que alguns autores defendem o seu uso^{18, 19, 24, 25} enquanto que outros não comprovaram nenhuma vantagem clínica^{22, 26}. De qualquer maneira, a velocidade da transfusão é reconhecidamente muito mais lenta²⁷, o que poderá impedir que a infusão seja feita na velocidade exigida pelo estado do paciente.

Soulier²⁸ refere que em torno do 10º ou 15º dia da estocagem, pode aparecer no sangue a *profibrina*, capaz de obstruir filtros se o sangue estiver muito gelado.

b) *Reaquecimento*

O sangue do doador é colhido e em seguida conservado entre 4°C e 6°C²⁹. A transfusão de sangue muito frio, de maneira maciça, pode levar o paciente à hipotermia, principalmente em salas de cirurgia, com todas as suas conseqüências,

como arritmia cardíaca (até parada cardíaca); aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio; diminuição do metabolismo do citrato do sangue ACD ou CDP; dos hipnoanalégsicos e anestésicos gerais; diminuição da filtração glomerular, com retenção de escórias, de citrato e de relaxantes musculares; extrusão celular de potássio, rigidez do corpo da hemácia etc.^{2, 6, 10, 17, 30-32}

Para obviar estes inconvenientes, recomenda-se o reaquecimento a 37°C de todo sangue a ser transfundido, principalmente se de modo maciço. Entretanto, o reaquecimento do sangue gelado apresenta muitos problemas de ordem prática, pois é pequena a margem de segurança entre o ideal e a hemólise¹⁰.

Existem várias maneiras de se reaquecer o sangue, desde deixá-lo à temperatura ambiente (nunca mais de 30 minutos), passando por alongar ao dobro ou ao triplo o tubo do equipo, mergulhando-o em água morna; mergulhar parcialmente o frasco em banho-maria a 37°C - 40°C; até chegar aos sofisticados aquecedores de calor úmido, de calor seco, de radioondas, e de microondas, estes todos com suas vantagens e desvantagens. Entre estas citam-se: possibilidade de superaquecer o sangue ou aquecer desigualmente o frasco em sua espessura, podendo causar hemólise em todo o frasco ou em sua periferia³³.

Por outro lado, o organismo do paciente receptor tem condições de suportar a hipotermia, razão pela qual alguns autores^{3, 30, 31} só recomendam o reaquecimento do sangue após infusão de 4 ou 5 frascos.

3. Aumentar a velocidade da infusão por aplicação de pressão positiva:

A aplicação de pressão positiva para aumentar a velocidade de infusão do sangue pode ser por processos internos e por processos externos:

a) *Processos internos*

Os processos internos são reservados para frascaria de vidro ou de outro material indeformável. Consistem na injeção de ar ou de oxigênio, de forma contínua ou intermitente, no interior do frasco de sangue. Podem apresentar perigo imediato de embolia gasosa grave e mesmo mortal se o gás sob pressão no interior do frasco ganhar a circulação do paciente³⁴, assim como propiciar o aparecimento tardio de infecções, a menos que se usem filtros antibacterianos³⁵.

Por outro lado, pode-se aumentar a velocidade

da infusão por diluição do sangue total e principalmente de concentrados de hemácias ("papa" de hemácias) pela adição de 150 ml de solução salina antes de se adaptar o equipo de transfusão a fim de evitar o entupimento do filtro. Caillard e cols.³⁶ ensinam transferir por intermédio de um equipo todo o sangue para um frasco com 150 ml de solução salina ao qual está adaptado o equipo de transfusão. Deve-se atentar para a sobrecarga hídrica e iônica que esta medida pode acarretar.

Há uma recomendação para que não se adicione outro líquido ao sangue que não a solução salina para prevenir o aparecimento de possíveis fenômenos hemolíticos³⁷.

b) *Processos externos:*

Os processos externos são reservados para frascarias deformáveis de plástico e consistem na aplicação de pressão positiva na parte externa da bolsa, em geral por intermédio de um manguito de aparelho de pressão, que é insuflado até que se obtenha a velocidade de infusão desejada. Estes processos são seguros porque não apresentam o perigo potencial de embolia gasosa³⁶.

Características do sangue conservado em solução ACD

A solução ACD é constituída de citrato de sódio, que é o anticoagulante por seu efeito quelante; dextrose, para nutrição dos elementos figurados do sangue e ácido cítrico, adicionado para evitar a caramelização da glicose. O total da solução ACD por frasco é de 120 ml. Atualmente, a solução ACD está sendo substituída pela solução CPD (citrato, fosfato, dextrose) com a finalidade de fornecer P⁻ como fonte de energia às hemácias.

1. O sangue estocado apresenta as seguintes quedas:

a) *Do pH*

O pH do sangue estocado cai a partir do momento em que ele se mistura ao ácido cítrico da solução ACD, podendo atingir o valor de 6,5 no 22º dia de estocagem³⁸, devido ao aumento dos teores de valências ácidas intermediárias do metabolismo das hemácias (citrato, piruvato, lactato^{1, 38}).

b) *Da pressão parcial do oxigênio*

Apesar de conservado em baixa temperatura, o

metabolismo dos elementos figurados do sangue não cessa, o que leva ao consumo e diminuição do teor de oxigênio, uma vez que os frascos são hermeticamente fechados e não há trocas com o meio ambiente, exceto talvez para as bolsas de plástico que podem funcionar como membranas semipermeáveis aos gases^{3,9}.

c) *Do número e da plasticidade das plaquetas*

O número de plaquetas cai consideravelmente no sangue estocado, sendo cerca de 40 a 50% nas primeiras 24 horas e 80% ao fim de 48 horas, queda esta que se retarda se forem usados frascos e tubos siliconizados⁴. Além disso, as funções plaquetárias encontram-se alteradas, com diminuição da capacidade de agregação em função do tempo de conservação⁴. Aparecem no sangue ADP, serotonina e fator plaquetário III⁴. Entretanto, Goldstein e cols. e Strumie e cols.² afirmam que as plaquetas sobreviventes apresentam considerável atividade tromboplástica ao fim de 21 dias. As plaquetas conservam-se por mais tempo à temperatura de 22°C⁴.

d) *Dos fatores lábeis da coagulação*

O fator V (proacelerina) e o fator VIII (anti-hemofílico), ambos lábeis, caem em 40% após 24 horas e cerca de 60% ao fim de 20 dias⁴, constituindo-se em raro agente etiológico primário de distúrbios da coagulação durante TMS².

e) *Do cálcio ionizado*

A anticoagulação do citrato resulta de sua capacidade em diminuir o cálcio sérico ionizado, que é o cálcio biologicamente ativo. Esta baixa do cálcio ionizado pode ser responsável pela intoxicação pelo citrato quando de infusões muito rápidas^{1, 4, 8, 38, 40-43}.

f) *Da temperatura*

O sangue é conservado entre 4°C e 6°C e não deve ser deixado fora da geladeira por mais de 30 minutos^{2,9} por perigo de pululação bacteriana, hemólise e desnaturação das proteínas.

g) *Queda do ATP*

A trifosfatase de adenosina é a responsável pelo funcionamento das bombas de sódio, potássio e cálcio da membrana celular^{4,4}. O ATP é responsável pela forma bicôncava da hemácia, forma esta

que lhe permite plasticidade suficiente para se deformar e atravessar capilares de diâmetros menores do que o seu^{4,4}. A sobrevivência das hemácias no sangue conservado depende do teor de ATP. Pelo menos 70% dos glóbulos vermelhos do doador devem sobreviver na circulação do receptor após 24 horas da infusão^{3,9, 4,4}, razão pela qual sangues conservados em ACD e CPD não devem ser transfundidos após 21 dias da colheita pois a partir daí o percentual de hemácias viáveis estará abaixo daquele limite mínimo.

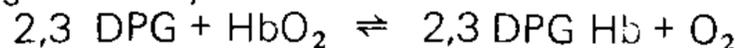
Com a finalidade de aumentar a sobrevivência das hemácias, vários aditivos têm sido usados, destacando-se entre eles os ribonucleotídeos. A troca da solução ACD pela solução CPD já é uma tentativa nesse sentido, por fornecer fósforo sob a forma de fosfato. Entretanto, os teores de ATP conservam-se mais altos até a segunda semana, tendendo a diminuir após^{10, 4,4}. Miller²⁰ afirma que o sangue conservado em CPD tem 70% das hemácias viáveis no 28º dia.

Entre os aditivos, merecem ser citados a adenosina, a guanósina, a xantósina e a inosina^{10, 4,4}. Com a adenosina a hemácia se mantém viável até o 35º dia^{4,4}. A desvantagem é que a adenosina se metaboliza em 2,8 dioxadenina, que pode se precipitar nos rins nas transfusões de grande volume. A inosina costuma ser adicionada juntamente com a adenosina e com o piruvato, os quais, associados com o fosfato da solução CPD, permitem a reconstituição do ATP das hemácias envelhecidas. A inosina é catabolizada em hipoxantina e ácido úrico.

h) *Queda do 2,3 DPG*

O eritrócito não possui o ciclo do ácido cítrico, metabolizando açúcares pela glicólise e pelo curto-circuito da pentose fosfato^{4,5}. O 2,3 difosfoglicerato é um produto do metabolismo da glicose^{5,1}, formando-se no chamado curto-circuito de Rapaport e Luebering^{4,4}.

O 2,3 DPG é o responsável pela menor afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, desviando sua curva de dissociação para a direita, segundo a seguinte reação^{4,4}.



A queda dos teores do 2,3 DPG é progressiva no sangue estocado, o que aumenta a avidéz da hemoglobina pelo gás vital, não o liberando ao nível tecidual. A queda do 2,3 DPG desvia a curva de dissociação da oxihemoglobina para a esquerda com baixa da P_{50} , o que é reforçado pela alcalose (hiperventilação, infusão de bicarbonato de sódio).

Nas transfusões maciças de sangue há queda dos teores sangüíneos do 2,3 DPG, cuja reconstituição no organismo receptor é lenta, mas sem maior significado clínico¹⁰. Se houver hipoxia tecidual, a causa proeminente deve ser pesquisada e tratada (estado de choque, vasoconstrição, microembolias etc.).

Os aditivos usados para enriquecer as hemácias em ATP são válidos para o 2,3 DPG, além da dihidroxiacetona (DHA), outro aditivo que está sendo usado em certos centros médicos europeus⁴⁴.

i) *Queda do tempo de sobrevivência das hemácias*

A queda no tempo de sobrevivência das hemácias no sangue estocado está relacionada diretamente com os teores de ATP. Como as hemácias duram na circulação entre 90 e 120 dias³⁹, num frasco de sangue estocado existem hemácias de todas as idades, calculando-se que cerca de 1% delas deva ser destruído por dia. Ao fim de 21 dias, cerca de 70 a 80% das hemácias estarão viáveis e sobreviverão no sangue do receptor^{39, 44}.

j) *Queda nos teores de glicose*

Mesmo com a adição de glicose às soluções anticoagulantes, há declínio progressivo de suas taxas no sangue estocado. Hipoglicemia grave pode aparecer em recém-nascidos submetidos a exsanguinotransfusão, caso não recebam cota extra de glicose¹⁰.

k) *Queda do magnésio ionizado*

A queda nos teores do íon magnésio no sangue estocado deve-se ao efeito quelante do citrato^{8, 38}, mas pode ocorrer também no sangue heparinizado, embora em menor proporção⁸. Esta queda do magnésio biologicamente ativo poderia ser agravante em perturbações do ritmo cardíaco e que podem ser corrigidas com o simples aporte do cálcio³⁸.

2. O sangue estocado apresenta os seguintes aumentos

a) *Do potássio, do fosfato e do amônio*

Os teores do potássio elevam-se progressivamente no sangue estocado, atingindo 11-12 mEq.L⁻¹ aos sete dias e 22-32 mEq.L⁻¹ aos 22 dias^{2, 38}. Entretanto, raramente estes teores adicionais de potássio no organismo do

receptor chegam a causar problemas sérios do ritmo cardíaco, mesmo nas infusões muito rápidas². Sendo íon intracelular por natureza e tendo sofrido extrusão durante a estocagem, provavelmente o potássio retorna ao local intracelular logo após a sua entrada no organismo do receptor, ajudado pela alcalose metabólica e respiratória que freqüentemente os pacientes manifestam¹⁰. Entretanto, Eurenium e Smith⁴⁶ não conseguiram comprovar, *in vitro*, a intrusão celular do potássio pelo reaquecimento do sangue estocado.

Da mesma forma que o potássio, elevam-se progressivamente os teores de amônia (NH₄) no sangue conservado, os quais não apresentarão problemas maiores pela diluição no organismo do receptor e atuação hepática^{10, 38}.

Os teores de fosfato (HPO₄) elevam-se pouco durante a estocagem^{10, 38}, não trazendo problemas de ordem clínica pois os fosfatos são, como o potássio, íons intracelulares e sofrem diluição no organismo do receptor. O principal inconveniente do fosfato é a sua ligação com o cálcio ionizado, diminuindo-o³⁸.

b) *Do citrato*

As soluções anticoagulantes contêm citrato (CPD) ou citrato + ácido cítrico (ACD), o que leva ao aumento do citrato no sangue com a conseqüente queda nos teores do cálcio ionizado. Citrato, piruvato e lactato, através do ciclo de Krebs, resultam em bicarbonato, CO₂ e água⁵¹.

c) *Do déficit de base*

O sangue estocado torna-se progressivamente mais ácido por retenção de produtos intermediários do metabolismo dos seus elementos figurados, os quais são tamponados, dentro dos limites de sua existência, pelas bases sangüíneas, as quais, não sendo renovadas, apresentam déficit tempo-dependente²⁹.

d) *Da viscosidade*

Observa-se aumento progressivo da viscosidade do sangue durante a estocagem, o que parece ser devido a problemas metabólicos das hemácias conservadas⁴.

e) *Da hemólise*

Constata-se aumento progressivo da hemólise do sangue conservado, conforme demonstram

dosagens da hemoglobina livre e da desidrogenase láctica³⁹. A hemoglobina em si não constituiria problema, o mesmo não se podendo dizer dos lipídios do estroma das hemácias, que podem provocar ou agravar a coagulação intravascular e trazer problemas circulatórios e renais¹⁰.

f) *De microagregados*

A presença de agregados e microagregados de plaquetas, leucócitos e fibrina é quase uma constante no sangue conservado e aumentam progressivamente em número e em massa^{10, 18}, daí a necessidade imperiosa de filtrar-se o sangue no ato da transfusão, a fim de evitar microembolias pulmonares.

Complicações das transfusões maciças de sangue

Diversas e variadas são as complicações advindas de transfusões maciças de sangue, principalmente das grandes infusões em pequeno espaço de tempo.

A seguir, abordaremos as principais complicações, nos seus aspectos primordiais.

1. Transfusão de sangue incompatível

Todo sangue a ser transfundido deve ser do mesmo grupo sangüíneo do paciente receptor (sistemas ABO e Rh) e com as devidas provas de compatibilidade, exceto evidentemente os sangues reinfundidos.

Em condições especialíssimas pode-se lançar mão de sangue de outro grupo que não o do paciente, desde que compatível. Nas grandes infusões em pacientes graves e sob anestesia geral, podem ocorrer com mais freqüência transfusões com incompatibilidade de subgrupos, cujos sintomas estarão parcial ou totalmente mascarados. Infundido sangue incompatível, ocorre reação do tipo antígeno – anticorpo, resultando em hemólise, com aparecimento de hemoglobina livre no plasma e hematúria. Nos casos mais graves, aparecem taquicardia intensa, hipotensão arterial e sangramento em lençol. Se o paciente sobrevive, aparecem lesão renal e icterícia.

O anestesista não pode nem deve ser responsabilizado por transfusão de sangue incompatível, seja de grupo, seja de subgrupo, uma vez que ele está exercendo o papel de simples executor final da transfusão. Entretanto, é de sua inteira responsabilidade a correta identificação do sangue conservado relativamente ao paciente que o vai receber. Não são raras as trocas de amostras e

trocas de frascos e bolsas de sangue, além de outros erros de ordem burocrática, podendo levar a acidentes graves e mesmo fatais⁴⁷. Especial atenção deve ser dada quando dois ou mais pacientes estão recebendo transfusões concomitantemente.

2. Transfusão de sangue alterado

O sangue colhido deve ser levado de imediato para a geladeira e nela deixado uniformemente entre 4 e 6°C, não se devendo deixá-lo fora deste ambiente por mais de 30 minutos. Não deve ser transfundido sangue conservado em ACD ou CPD com mais de 21 dias de estocagem, por estarem as hemácias viáveis abaixo dos percentuais exigidos. A geladeira que contém o sangue não deve ser aberta com muita freqüência para que a temperatura em seu interior não se eleve indevidamente. Para que não haja hemólise, a geladeira não deve trepidar, razão pela qual o motor não deve fazer parte do seu bloco (motor desacoplado). Muito cuidado se deve ter com as faltas eventuais da corrente elétrica alimentadora. O transporte de sangue para grandes distâncias deve merecer cuidados especiais de refrigeração (gelo).

O sangue deixado à temperatura ambiente e que aquece pode apresentar alto grau de hemólise, de desnaturação protéica e de pululação bacteriana (cor violácea) e deve ser desprezado.

3. Hipotermia

A infusão de grandes volumes de sangue gelado em curto espaço de tempo pode levar o paciente à hipotermia, de graus variados, principalmente se estiver em mau estado geral e sendo operado sob anestesia geral em sala cirúrgica refrigerada. Estas condições agravam a hipotermia das crianças, de forma peso – dependente.

Segundo Constantin³², as temperaturas esofágicas e timpânicas representam o fenômeno térmico central e chama a atenção para o gradiente reto-esofágico, o qual, quanto maior, mais grave.

A hipotermia pode levar a disritmias cardíacas quando a temperatura esofágica cai abaixo de 32°C: bradicardia, extra-sístoles ventriculares e outras, podendo culminar na parada cardíaca^{2, 10, 20, 30-32}. Um guia precioso é o ECG: bradicardia, disritmias, alongamento do espaço Q-T e elevação de S-T^{30, 32}.

Collins¹⁰ chama a atenção para os seguintes fenômenos causados ou agravados pela hipoter-

mia: perturbação do metabolismo do citrato, do lactato e do piruvato, aumentando a possibilidade do aparecimento de acidose e hiperpotassemia; liberação do potássio intracelular; aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, que não é liberado para os tecidos; diminuição da plasticidade dos eritrócitos, perturbando a sua passagem pelos capilares; perturbação do metabolismo dos hipnoanalgésicos e dos anestésicos venosos. Acrescenta-se menor eliminação renal dos relaxantes musculares.

Recomenda-se que todo frasco de sangue a ser transfundido deva ser reaquecido até 37°C, principalmente nas infusões volumosas em curto espaço de tempo e quando o sangue está sendo injetado próximo ao coração.

A hipotermia diminui o consumo de oxigênio por diminuir a intensidade dos processos metabólicos celulares, pelo menos enquanto durar a anestesia e não aparecerem os arrepios e os calafrios.

4. Reações pirogênicas

Estas reações ocorrem por atuação de pirogênicos existentes no sangue conservado e costumam não aparecer no paciente sob anestesia geral, principalmente se o seu estado é grave. Os pirogênicos são proteínas ou polissacarídeos de substâncias orgânicas^{3,4, 48} ou polissacarídeos produtos do metabolismo bacteriano^{2,9}, termorresistentes. Como precisam ser metabolizados para se tornarem ativos, as reações pirogênicas costumam aparecer ao final da transfusão^{4,8}. Uma vez desencadeada a reação pirogênica, a transfusão deve ser suspensa e, se necessário, aplicada droga ou medida antitérmica.

5. Reações alérgicas

Costumam aparecer em cerca de 1 a 1,5% das transfusões, sendo a urticária o sinal mais comum^{2,9}. São atribuídas à presença de antígenos no sangue doador com a presença dos anticorpos correspondentes no organismo do receptor^{3,4, 48}. Deve-se suspender a transfusão e aplicar anti-histamínicos ou corticoesteróides.

Reações anafiláticas são raras mas podem ocorrer^{4,9}.

6. Reações imunológicas

Embora mais comuns em transfusões iterativas, as reações imunológicas podem surgir após trans-

fusões maciças, parecendo não haver relação entre o volume transfundido e a imunização^{5,9}. Anticorpos anti-D, anti-Kell e anti-E foram descritos¹. Também é referida uma reação de histoincompatibilidade por transfusões de sangue, com linfócitos imunocompetentes histoincompatíveis (sistema HL-A), comuns em certas patologias imuno-timo-dependentes e em pacientes submetidos à irradiação maciça ou submetidos a drogas imunossupressoras^{2,9}.

7. Bacteriemia

A transfusão de sangue contaminado pode levar o paciente a uma bacteriemia. A contaminação pode resultar da falta de cuidados de assepsia e antisepsia no ato da colheita (os quais devem ser rigorosamente observados durante o ato transfusional), assim como da má esterilização de agulhas, tubos e frascaria. A pululação bacteriana pode resultar de estocagem em geladeira muito solicitada, não permitindo a manutenção uniforme e constante da temperatura ideal; pode resultar do aquecimento do sangue no interior da geladeira por defeitos na refrigeração ou faltas eventuais prolongadas de corrente elétrica, assim como resultar do aquecimento do sangue deixado à temperatura ambiente por tempo demasiado. Afinal, o sangue é o melhor meio de cultura. A contaminação bacteriana maciça confere ao sangue cor violácea.

8. Hipoxia tecidual

O teor do 2,3 DPG cai progressivamente no sangue estocado, aumentando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, resultando em sua não liberação ao nível dos tecidos. Este fenômeno se agrava pela alcalose respiratória ou metabólica³ que pode aparecer nos pacientes como resultado da hipocarbica resultante de hiperventilação espontânea ou mecânica ou pela alcalinização pela injeção de bicarbonato exógeno ou pelo bicarbonato que resulta do metabolismo do citrato, do lactato e do piruvato através o ciclo de Krebs^{5,1, 5,2}. Entretanto, quando ocorrer hipoxia tecidual, a causa proeminente deve ser mesmo deficiência da microcirculação^{6, 10}.

9 Intoxicação pelo citrato

O citrato infundido no organismo receptor juntamente com o sangue do doador leva à diminuição do cálcio ionizado, que é o cálcio

biologicamente ativo. O que se chama de intoxicação pelo citrato espelha, na realidade, sinais de depressão cardiocirculatória característicos da hipocalcemia^{2, 20}: diminuição da força contrátil do miocárdio, com aumento da pressão venosa central e diminuição do débito cardíaco^{40, 53}; bradicardia, disritmia e hipotensão arterial. O ECG revela alongamento do intervalo Q-T⁵⁴.

Os ossos são uma fonte inesgotável de cálcio e, desde que não esteja muito prejudicada a microcirculação, representam uma compensação fisiológica à hipocalcemia produzida pelo excesso de citrato^{2, 20}.

Discute-se a validade do aporte exógeno de cálcio para neutralizar o excesso de citrato, uma vez que a injeção venosa de cálcio também tem seus riscos. Usam-se para este fim o cloreto e o gluconato de cálcio. O CaCl₂ é totalmente ionizado em solução, o mesmo não acontecendo com o gluconato de cálcio. Um grama de CaCl₂ contém 18 mEq de cálcio, enquanto que um grama de gluconato de cálcio contém apenas 4,5 mEq⁴⁴. Na clínica, 1 ml de CaCl₂ equivaleria a 3 ml de gluconato de cálcio⁴¹.

A maioria não recomenda o uso de cálcio exógeno durante transfusões maciças, exceto quando haja tradução clínica ou eletrocardiográfica^{1, 2, 5, 6, 10, 20, 55-58}.

Riondel e Stieglitz³⁸ alertam para a maior sensibilidade de crianças hipotérmicas e hiperpotassêmicas à hipocalcemia.

10. Hiperpotassemia

Os teores de potássio aumentam à medida que o sangue estocado envelhece. Entretanto, o potássio excedente introduzido no organismo receptor não costuma trazer problemas de ordem clínica, mesmo que o sangue seja infundido em grandes volumes^{2, 3, 20, 38, 43, 59}, não necessitando terapêutica de correção, salvo em casos especiais⁶⁰. Lembrar que a acidose resultante da má perfusão tecidual no choque sempre se acompanha de hiperpotassemia, o que seria a causa principal da alteração deste eletrólito. A alcalose costuma acompanhar-se de hipopotassemia. Ao ECG observam-se achatamento da onda P, alargamento do QRS e onda P pontiaguda na hiperpotassemia, enquanto que na hipopotassemia registram-se onda T achatada ou invertida e o aparecimento de onda U⁵⁴.

11. Alterações da coagulação sangüínea

Os fatores lábeis da coagulação sofrem queda

durante a estocagem do sangue^{4, 29}, assim como o número de plaquetas viáveis e o teor de fibrinogênio e do cálcio ionizado^{2, 4, 20, 61}. Em determinados casos de transfusão maciça, aparece sangramento *en nappe*, agravando consideravelmente o prognóstico do paciente. Este sangramento, na maioria das vezes, parece ser devido a uma trombocitopenia dilucional^{2, 4, 10, 20, 62, 63}, o que exigiria como terapêutica específica o fornecimento de plaquetas homólogas² ou transfusão de sangue recentemente colhido.

Em outros casos mais graves, parece que o distúrbio é devido a uma coagulação intravascular disseminada (CID) com fibrinólise secundária e, mais raramente, a uma fibrinólise primária^{2, 4, 7, 10, 20, 62, 63}. O consumo dos fatores da coagulação ou a sua destruição levam a quadro hemorrágico grave.

Tanto na trombocitopenia dilucional como na CID com fibrinólise reacional, há queda acentuada das plaquetas. Na fibrinólise primária o seu número costuma estar preservado, exceto quando há hemodiluição.

O fornecimento dos fatores lábeis e não lábeis da coagulação em casos de CID só deverá ser feito após prévia heparinização, enquanto que o uso de antifibrinolíticos só está indicado na fibrinólise primária^{2, 4, 10}.

Collins¹⁰ relata que as bolsas de plástico podem liberar substâncias plásticas (ftalatos) que afetam a função plaquetária.

12. Alterações pulmonares

O pulmão pode sofrer diversas alterações durante ou após transfusão maciça de sangue. A hiper-reposição volêmica, com sobrecarga circulatória, pode levar ao edema agudo de pulmão, principalmente se houver associação com fatores depressores do miocárdio^{2, 18, 20, 40, 43, 53, 57, 58}: hipocalcemia, acidose, hipoxia e hipotermia.

Outras causas de problemas pulmonares são: microtromboses por microagregados existentes no sangue estocado, cujo número e peso são tempo-dependentes^{10, 19, 22, 24, 26}; hemodiluição com soluções cristalóides com queda da pressão osmótica das proteínas e passagem de líquidos para o interstício pulmonar¹⁸; o aparecimento de leucoaglutininas, levando ao edema agudo de pulmão independentemente do volume transfundido^{2, 18} e mesmo coagulação intravascular disseminada².

O quadro clínico de insuficiência respiratória, hipoxemia e edema pulmonar intersticial caracte-

riza o "pulmão do choque"^{1, 2, 10, 18} e sempre ensombrece o prognóstico do paciente.

13. Alterações do equilíbrio ácido-básico

O paciente pode estar em grave acidose, dependendo da duração e da gravidade do seu estado. Esta acidose resulta do aumento de valências ácidas originadas de má perfusão tecidual, durante a qual o aporte de oxigênio às células está diminuído em graus variáveis. Uma hiperventilação espontânea, manual ou mecânica, com eliminação exagerada de CO₂, pode compensar parcialmente esta acidose. Por outro lado, o fornecimento de substâncias alcalinizantes ou de cujo metabolismo resultem radicais alcalinos (citrato, lactato) pode levar o paciente a uma alcalose principalmente no período pós-transfusional imediato. Esta é a razão pela qual o uso rotineiro de bicarbonato de sódio para neutralizar a acidose do paciente é empírico e desaconselhado^{1, 2, 6, 10, 39, 52}, salvo nos casos graves e de solução demorada, após as devidas dosagens laboratoriais.

14. Alterações do equilíbrio hidreletrolítico

O equilíbrio hidreletrolítico poderá alterar-se durante uma transfusão maciça de sangue, não só pelo próprio sangue cujos teores iônicos estejam alterados (hiperpotassemia, hiperfosfatemia, hiperamonemia, hipocalcemia etc.), como pelo seu teor em água (sangue total, concentrado de hemácias, plasma, albumina etc.).

Outros eletrólitos são oferecidos à circulação do paciente através de soluções salinas ou balanceadas (Na, K, Ca, Cl), o que poderá trazer alterações maiores ou menores, dependendo do volume transfundido de cada uma e se o paciente não tiver condições de compensação. Merece ser lembrado que a solução glicosada resulta simplesmente em água após a oxidação da glicose.

Conclui-se que não há uma alteração unidirecionada hidreletrolítica durante uma transfusão maciça de sangue.

15. Hemoconcentração

A transfusão de grandes volumes de sangue total e, principalmente, de concentrado de hemácias pode levar à hemoconcentração com prejuízos para a microcirculação por alentecer o fluxo dos elementos figurados nos capilares. Recomenda-se o uso concomitante ou alternado de soluções cristalóides ou colóides para evitá-la ou corrigi-la^{3, 5}.

16. Insuficiência renal

O paciente tributário de transfusão maciça de sangue costuma apresentar-se em oligúria ou anúria, o que representa um esforço do organismo para economizar água e eletrólitos (liberação de hormônio antidiurético, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, liberação de glicocorticóides). Forte contribuição dá o sistema simpático, com liberação de catecolaminas que leva a vasoconstrição renal intensa. À medida que a volemia vai voltando ao seu normal, a diurese aparece ou aumenta. Entretanto, problemas renais graves poderão surgir após choque prolongado, principalmente se foi usado algum vasopressor inadequado (necrose cortical tubular por isquemia renal) ou se houve transfusão de sangue incompatível. Neste último caso, surgirá icterícia^{4, 9} e a insuficiência renal terá como causa principal o entupimento dos túbulos renais por produtos da hemólise: hemoglobina e lipídios do estroma dos eritrócitos¹⁰.

O uso de diuréticos após adequada reposição volêmica, principalmente o manitol, pode obviar alguns dos inconvenientes acima referidos, restabelecendo ou aumentando a diurese e com ela eliminando escórias.

17. Embolia gasosa

A embolia gasosa pode ser causada pelo ar ou oxigênio que se injeta sob pressão dentro do frasco de vidro do sangue para aumentar a velocidade de infusão. O volume de gás que entra na circulação venosa abruptamente costuma ser grande, formando uma bolha no coração direito e na artéria pulmonar, impedindo o retorno venoso e causando hipotensão arterial grave e freqüentemente mortal^{3, 4}.

Nenhum artifício mecânico substitui a atenção do responsável pela transfusão na profilaxia desta grave complicação.

18. Transmissão de doenças

Várias doenças podem ser transmitidas através de transfusões de sangue ou de seus derivados, em uma única ou em múltiplas vezes.

Como exemplo de doenças transmitidas por bactérias podem ser citadas: bacteriemia, septicemia e brucelose^{3, 4, 9, 64}. Embora o *Treponema pallidum* não resista à temperatura de conservação do sangue por mais de 3 ou 4 dias^{3, 4}, a sífilis pode ser transmitida pela transfusão de sangue mais recentemente colhido. Doenças viróticas

também são transmitidas, merecendo destaque: hepatite pós-transfusional^{2, 10, 34, 47, 49, 64}, infecção pelo citomegalovírus e pelo vírus de Epstein-Bar^{10, 34}.

Protozoários^{34, 49, 64} e helmintos⁶⁴ também podem ser infundidos no paciente com o sangue e provocar as respectivas doenças: doença de Chagas, malária, toxoplasmose, leishmaniose visceral e filariose.

Mais recentemente tem sido sugerido que a AIDS (síndrome da deficiência imunitária adquirida) possa ser transmitida por transfusões, uma vez que o seu agente etiológico é um vírus⁶⁵ (HTLV-3).

Finalmente, transfusões repetidas, principalmente por longos períodos, podem levar o paciente à hemossiderose⁴⁹, com depósitos de ferro liberado da hemoglobina no fígado, no baço e em

outros tecidos, não parecendo haver qualquer efeito nocivo.

CONCLUSÕES

A transfusão maciça de sangue é procedimento terapêutico de extremo valor para os pacientes que necessitam de grandes reposições volêmicas. Como este procedimento nem sempre é inócuo, o anestesista deve estar habilitado para a sua perfeita execução e a par dos problemas técnicos que possam surgir, sem esquecer que tanto o sangue infundido como o organismo que o recebe apresentam suas respectivas alterações e desvíos, que deverão ser devidamente avaliados e corrigidos, sem o que a transfusão maciça poderá ter como resultado exatamente o oposto àquele a que ela se propõe.

Carvalho A F, Ferreira J J — Aspectos da transfusão maciça de sangue.

Os autores conceituam a transfusão maciça de sangue (TMS) e passam a discorrer sobre as suas indicações, sempre dirigidas para o anesthesiologista. Falam sobre as condições que devem existir para a sua execução, como estoque suficiente de sangue homólogo e com as provas de contabilidade, as vias de introdução (venosa, arterial, cardíaca), filtração do sangue com filtros padrões e com microfiltros especiais; reaquecimento do sangue antes da sua introdução no organismo receptor e sobre os artifícios que se usam para aumentar a velocidade de infusão (aplicação de pressão positiva interna ou externa na frascaria). A seguir, tecem considerações sobre as características do sangue conservado em ACD e CPD e os diversos aditivos utilizados para aumentar o seu tempo de validade; sobre as quedas verificadas no pH, na PO₂, no número de plaquetas, nos fatores lábeis da coagulação, no cálcio ionizado, na temperatura, no 2,3 DPG, no tempo de sobrevivência das hemácias, no magnésio ionizado e nas taxas de glicose, assim como o aumento do potássio, do fosfato, do amônio, do citrato, do déficit das bases, da viscosidade, da hemólise e dos microagregados, procurando sempre citar as causas etiológicas desses desvíos. Tecem considerações sobre as complicações da TMS, procurando relacionar os desvíos existentes no paciente que vai receber a TMS e com o resultado final. As complicações

Carvalho A F, Ferreira J J — Aspectos de la transfusión maciza de sangre

Los autores conceptúan la transfusión maciza de sangre (TMS) y pasan a discurrir sobre sus indicaciones, siempre dirigidas para el anestesista. Hablan sobre las condiciones que deben existir para su ejecución, como almacenamiento suficiente de sangre homólogo y con las pruebas de contabilidad, las vías de introducción (venosa, arterial, cardíaca), filtración del sangre con filtros modelos y con microfiltros especiales; recalentamiento del sangre antes de su introducción en el organismo receptor y sobre los artificios que se usan para aumentar la velocidad de infusión (aplicación de presión positiva interna o externa en la frascaria). A seguir se hacen consideraciones sobre las características del sangre conservado en CPD y ACD y en los diversos aditivos utilizados para aumentar su tiempo de validez; sobre las caídas verificadas en el pH, en la PO₂, en el número de plaquetas, en los factores lábiles de coagulación, en el calcio ionizado, en la temperatura, en el 2,3 DPG, en el tiempo de sobrevivencia de las hemacias, en el magnecio ionizado, en los porcentajes de glucosa, así como en el aumento de potasio, de fosfato, de amonia, del citrato, del deficit de bases, de la viscosidad, de la hemólisis y de los microgregados, buscando siempre citar las causas etiológicas de esos desvíos. Se hacen consideraciones sobre las complicaciones de la TMS, buscando relacionar los desvíos existentes

da TMS e os modos de evitá-las ou tratá-las são abordados: transfusão de sangue incompatível, infusão de sangue alterado, hipotermia, reações pirogênicas, alérgicas e imunitárias, bacteriemia, hipoxia tecidual, intoxicação pelo citrato, hiperpotassemia, alterações da coagulação sangüínea, alterações pulmonares, do equilíbrio ácido-básico e hidreletrolítico, hemoconcentração, insuficiência renal, embolia gasosa, transmissão de doenças infecciosas e parasitárias e hemossiderose.

Unitermos: COMPLICAÇÕES; SANGUE; TRANSFUÇÃO

1-Complicações; 2-Sangue; 3-Transfusão sangüínea, ver sangue
4- sangue; Transfusão.

en el paciente que va a recibir la TMS y con el resultado final. Las complicaciones de la TMS y de los modos de evitarla o tratarla, esto es lo abordado: transfusión de sangre incompatible, infusión de sangre alterado, hipotermia, reacciones pirogênicas, alérgicas e imunitárias, bacteriemia, hipoxia de tejidos, intoxicación por el citrato, hiperpotassemia, alteraciones de la coagulación sangüínea, alteraciones pulmonares, del equilibrio ácido-básico e hidroeletrolítico, hemoconcentración, insuficiencia renal, embolia gaseosa, transmisión de enfermedades infecciosas, parasitarias y hemossiderosas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doenicke A, Grote B, Lorenz W — Blood and blood substitutes. *Br J Anaesth*, 1977; 49: 681-688.
2. Miller R D — Complications of massive blood transfusion. *Anesthesiology*, 1973; 39: 82-93.
3. Otteni J Cl, Harberer J P, Farcot J M, Levy M — Bilan actuel des transfusions massives. *Anesth Analg Réan*, 1975; 32(6): 857-870.
4. Belleville J, Paul J, Broyer P — Troubles hémorragiques et transfusions massives. *Anesth Analg Réan*, 1975; 32(6): 893-915.
5. Abbott T R — Changes in serum calcium fractions and citrate concentrations during massive blood transfusions and cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 1983; 53: 753-760.
6. Bunker J P — Metabolic effects of blood transfusion. *Anesthesiology*, 1966; 27: 446-455.
7. Fischer M, Lechner K, Helmer F, Lorbek W, Domanig Jr. E, Howanietz L F, Simandl E — Perturbações da coagulação no pós-operatório cardíaco com o emprego de circulação extracorpórea. *O Hospital*, 1969; 75(2): 591-601.
8. Johnston A E, Rade I C, Nisbet H I A, Taylor J — Effects on divalent cations of a haemodilution technique using ACD blood in paediatric patients undergoing bypass open heart operations. *Canad Anaesth Soc J*, 1972; 19: 498-516.
9. Jouvenceaux A — Les exsanguino-transfusions chez l'adulte. *Anesth Analg Réan*, 1975; 32: 1009-1013.
10. Collins J A — Problems associated with the massive transfusion of stored blood. *Surgery*, 1974; 75(2): 274-295.
11. Ferreira H C — Indicações de sangue, componentes e derivados em Progressos da Hemoterapia. 1ª Ed. São Paulo — Medisa Editora, 1976; 28-43.
12. Hummer G J — Advances in blood component therapy. *Anesthesiology*, 1971; 34: 309-311.
13. Ferreira H C — Sistemas de grupos sangüíneos em Progressos da Hemoterapia. 1ª Ed. São Paulo. Medisa Editora — 1976; 11-27.
14. Bonfils-Roberts E A, Stutman L, Nealon T F — Autologous blood in the treatment of intraoperative hemorrhage. *Ann Surg*, 1977; 185: 321-325.
15. Emmanuel Alves — Cirurgia de Urgência. Rio de Janeiro. Liv Atheneu Ltda., 1954; 266-269.
16. Porter J G, Frantz R A, Brynes R, Levy J H, Zaidan J R, Walker T, Hutton M T, Monroe S — Evaluation of haemonetics cell-saver products obtained during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology. Suppl.*, 1984; 61: A-153.
17. Huguet J, Vignon H — Les aspects techniques de la transfusion massive. *Anesth Analg Réan*, 1975; 32: 933-937.
18. Nicolas F, Souron R — Le poumon et les transfusions massives. *Anesth Analg Réan*, 1975; 32: 930-949.
19. Swank R L — Microemboli and cardiopulmonary bypass: treatment and prevention em Shock in low and high-flow states-Forscher B K, Lillehei R C, Stubbs S S. Amsterdam. Excerpta Medica, 1972; 151-159.
20. Miller R D — Transfusion therapy and associated problems. *ASA Refresher Courses*, 1973; 101-113.
21. Barrett J, Dhurander H N, Miller E, Litwin M S — A comparison in vivo of dacron wool (Swank) and polyester mesh (Pall) micropore blood transfusion filters in the prevention of pulmonary microembolism associated with massive transfusion. *Ann Surg*, 1975; 182: 690-695.
22. Durtschi M B, Haisch C E, Reynolds L, Pavlin E, Kohler T R, Heimbach D M, Carrico C J — Effects of micropore filtration on pulmonary function after massive transfusion. *Am J Surg*, 1979; 138: 8-14.
23. Goldiner P L, Howland W S, Ray Jr. C — Filter for prevention of microembolism during massive transfusion. *Anesth Analg*, 1972; 51: 717-725.
24. Connel R S, Swank R L — Pulmonary microembolism after blood transfusion: an electron microscopic study. *Ann Surg*, 1973; 177: 40-50.
25. Snyder E L, Underwood P S, Spivak M, De Angelis L, Habermann E T — An in vivo evaluation of microaggregate blood filtration during total hip replacement. *Ann Surg*, 1979; 190: 75-79.
26. Dawidson I, Barrett J A, Miller E, Litwin M S — Pulmonary microembolism associated with massive transfusion: I. Physiologic effects and comparison in vivo standard and dacron wool (Swank) blood transfusion filters and its prevention. *Ann Surg*, 1975; 181: 51-57.
27. Cullen D J, Ferrara L — Comparative evaluation of blood filters: a study in vitro. *Anesthesiology*, 1974; 53: 125-131.
28. Soulier J P — Les indications respectives du sang frais et du sang conservé dans les déficits en facteurs de coagulation. *Transfusion*, 1964; 7: 253-255.
29. James D C O — Blood transfusion, the role of blood groups and the coagulation mechanism, in *Scientific Foundations of Anaesthesia*; Scurr, C, Feldman, S. — London. William Heinemann Medical Books Ltda., 1970; 279-292.
30. Boyan C P, Howland W S — Blood temperature: a critical factor in massive transfusion. *Anesthesiology*, 1961; 22: 559-563.
31. Boyan C P — Cold and warmed blood for massive transfusion. *Anesthesiology*, 1964; 160: 282-286.

32. Constantin B – Transfusions massives et thermo-régulation. *Anesth Analg Réan*, 1975; 32: 961-970.
33. Dalili H, Adriani J – Effects of various blood warmers on the components of bank blood. *Anesth Analg*, 1974; 53: 125-131.
34. Gonçalves B, Santos C B, Spiegel P – Problemas relacionados às transfusões de sangue. *Rev Bras Anesth*, 1971; 21: 86-99.
35. Bogossian L – Choque – 2ª Ed. – Rio de Janeiro. Livraria Atheneu S.A., 1972; 133-171.
36. Caillard B, Verret J, Coulon C, Gisselmann E, Badamo P, Benkhadra A – Les solutés hydroelectrolytiques de remplacement et les transfusions massives. *Anesth Analg Réan*, 1975; 32: 971-994.
37. Compatibility of common intravenous solutions with CPD blood. *Transfusion*, 1975; 15: 250-255.
38. Riondel J P, Stieglitz P – Troubles hydroélectrolytiques au cours des transfusions massives effectués avec du sang conservé sur ACD. *Anesth Analg Réan*, 1975; 32: 951-959.
39. Barretto OCO, Nonoyama K, Sawatani E, Tanaka K, Okumura, Y, Jamra M – Viabilidade de sangue conservado em recipientes de várias procedências. *Rev Ass Med Brasil*, 1983; 29(5-6): 102-105.
40. Cooper N, Brazier Jr. – Myocardial depression following citrated blood transfusion. An avoidable complication. *Arch Surg*, 1973; 107: 756-764.
41. Coté C J, Daniels A L, Drop M D – Comparative hemodynamic and ionized calcium effects of calcium gluconate and calcium chloride. *Anesthesiology*, 1984; 61: A-422.
42. Hinkle J E, Cooperman L H – Serum ionized calcium changes following citrated blood transfusion in anesthetized man. *Br J Anaesth*, 1971; 43: 1108-1112.
43. Howland W S, Jacobs R G, Goulet A H – An evaluation of calcium administration during rapid blood replacement. *Anesth Analg*, 1960; 39: 557-563.
44. Mannoni P – Transfusions massives. Rôle du transport de l'oxigène et des solutions de conservation. *Anesth Analg Réan*, 1975; 32: 871-890.
45. McConn R – 2,3 DPG – What role in septic shock, em Shock in low and high-flow states. *Forscher, B.K., Lillehei, R.C., Stubbs, S.S.* Amsterdam. Excerpta Medica, 1972; 28-41.
46. Eurenus S, Smith R M – The effects of warming on the serum potassium content of stored blood. *Anesthesiology*, 1973; 38: 482-484.
47. Myhre B A – Fatalities from blood transfusion. *JAMA*, 1980; 244: 1333-1335.
48. Felicio A A – Transfusão de sangue e infusão de soluções balanceadas. *Rev Bras Anesth*, 1980; 30: 397-406.
49. Ferreira H C – Complicações da transfusão de sangue – em *Progressos da Hemoterapia*. 1ª Ed. São Paulo. Medisa Editora, 1976; 44-54.
50. Vignon H, Brizard C P, Lepetit J C – Transfusions massives et immunization. *Anesth Analg Réan*, 1975; 32: 917-931.
51. Best & Taylor's – As bases fisiológicas da prática médica. Brobeck, J.R. 9ª Ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976; 77-82.
52. Litwin M S, Smith L L, Moore F D – Metabolic alkalosis following massive transfusion. *Surgery*, 1959; 45: 805-813.
53. Olinger G N, Hottenrott C, Mulder D G, Maloney J V, Miller J, Patterson R W, Sullivan S F, Buckberg G D – Acute clinical hypocalcemia myocardial depression during rapid blood transfusion and postoperative hemodialysis. A preventable complication. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1976; 72: 503-511.
54. Dubin D – Interpretação rápida do ECG – 1ª Ed. Rio de Janeiro. Ed. de Publicações Científicas Ltda., 1974; 229-231.
55. Howland W S – Fatores que influenciam a mortalidade em transfusões maciças. *Sumários. 3º Congressus Mundialis Anaesthesiologiae.* São Paulo, 1964; 272.
56. Howland W S, Schweizer O, Carlon G C, Goldiner P L – The cardiovascular effects of low levels of ionized calcium during massive transfusion. *Surg Gynec Obstet*, 1977; 145: 581-586.
57. Howland W S, Schweizer O, Jascott D, Ragasa J – Factors influencing the ionization of calcium during major surgical procedures. *Surg Gyn Obstet*, 1976; 143: 895-900.
58. Denlinger J K, Nahrwold M L, Gibbs P S, Lecky L H – Hypocalcemia during rapid blood transfusion in anesthetized man. *Br J Anaesth*, 1976; 48: 995-1000.
59. Schweizer O, Howland W S – Potassium levels, acid-base balance and massive blood replacement. *Anesthesiology*, 1962; 23: 735-740.
60. Marshal M – Potassium intoxication from blood and plasma transfusion. *Anesthesia*, 1962; 17: 145-148.
61. Counts R B, Haisch C, Simon T L, Maxwell N G, Heimbach D M, Carrico C J – Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg*, 1979; 190: 91-99.
62. Ellison N – Diagnosis and management of bleeding disorders. *Anesthesiology*, 1977; 47: 175-180.
63. Miller R D, Tong M J, Robbins T O – Coagulation defects associated with massive blood transfusion. *Ann Surg*, 1971; 174: 794-801.
64. Mendonça J S, Baldy J L S, Biancalana M L N, Pereira M L G, Takata P K, Amato Neto V – *Rev Ass Med Bras. Suppl. I*, 1982; 28: 2-9.
65. Miller R D, Bove J R – Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and blood products. Editorial Review. *Anesthesiology*, 1983; 58: 493-494.