

Ederlon Rezende<sup>1</sup>, Marcus Antonio Ferez<sup>2</sup>, João Manoel da Silva Junior<sup>1</sup>, Amanda Maria Ribas Rosa de Oliveira<sup>3</sup>, Renata Andréa Pietro Pereira Viana<sup>4</sup>, Ciro Leite Mendes<sup>5</sup>, Diogo de Oliveira Toledo<sup>6</sup>, Miguel Costa Ribeiro Neto<sup>4</sup>, Tatiane Akemi Setoyama<sup>4</sup>

1. Médico do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO - São Paulo (SP), Brasil.
2. Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital São Francisco - Ribeirão Preto (SP), Brasil.
3. Residente em Medicina Intensiva do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO - São Paulo (SP), Brasil.
4. Enfermeira do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO - São Paulo (SP), Brasil.
5. Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Emergência e Trauma Senador Humberto Lucena - João Pessoa (PB), Brasil.
6. Médico do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO - São Paulo (SP), Brasil.

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO - São Paulo (SP), Brasil, no Hospital São Francisco - Ribeirão Preto (SP), Brasil e no Hospital de Emergência e Trauma Senador Humberto Lucena - João Pessoa (PB), Brasil.

Submetido em 29 de Outubro de 2009  
Aceito em 17 de Março de 2010

#### Declaração de conflito:

A Edwards Lifesciences (Irvine-CA) forneceu o sistema fechado para coleta de sangue (VAMP - Venous Arterial Blood Management Protection) na realização deste trabalho. Nenhum incentivo financeiro foi disponibilizado.

#### Autor para correspondência:

Amanda Maria Ribas Rosa de Oliveira  
Rua Pedro de Toledo, 1800- 6º andar - Vila Clementino  
CEP: 04039-901 - São Paulo (SP), Brasil.  
Fone/Fax: (11) 5088-8146  
Email: amarirol@yahoo.com.br

## Utilização de sistema fechado para coleta de sangue e necessidade de transfusão em pacientes graves

*Closed system for blood sampling and transfusion in critically ill patients*

### RESUMO

**Objetivo:** A anemia é desordem comum em pacientes graves e as coletas de sangue ocupam papel de destaque como causa. Consequentemente, a transfusão de sangue é freqüente e está relacionada a várias complicações. Na tentativa de reduzir o risco associado à transfusão é necessário minimizar as perdas sanguíneas e para tal, este estudo avaliou o sistema fechado para coleta de sangue como estratégia para diminuir perdas desnecessárias e transfusão sanguínea.

**Métodos:** Estudo clínico prospectivo, randomizado, controlado, multicêntrico, durante 6 meses. Os pacientes foram alocados em dois grupos, grupo VAMP (*Venous Arterial Blood Management Protection*) que utilizou sistema fechado para coleta de sangue e o grupo controle que não utilizou. O percentual de pacientes transfundidos, assim como a variação da hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht), foram comparados entre os grupos na ao longo de 14 dias.

**Resultados:** Foram incluídos 127 pacientes, sendo 65 controles e 62 VAMP. Durante a internação na unidade de terapia intensiva, ambos os grupos apresentaram queda nos valores de hemoglobina e hematócrito. Entretanto, quando comparados o Ht final e Hb final entre os grupos houve diferença, com maiores valores no grupo VAMP ( $p=0,03$ ;  $p=0,006$ ). Não houve diferença estatística entre a proporção de pacientes transfundidos nos dois grupos, embora o grupo VAMP tenha apresentado redução absoluta de 12% na transfusão sanguínea.

**Conclusão:** A utilização de sistema fechado para coleta de sangue conseguiu minimizar a queda nos valores hematimétricos sem, contudo, reduzir o número de transfusões.

**Descritores:** Anemia; Transfusão de sangue; Coleta de amostras sanguíneas; Unidade de terapia intensiva

### INTRODUÇÃO

A transfusão de sangue ou de seus componentes é freqüente em pacientes graves, a justificativa principal para sua utilização é a diminuição da hipóxia tecidual pelo aumento da oferta de oxigênio aos tecidos.<sup>(1)</sup> Entretanto é importante reconhecer os efeitos relacionados à hemoterapia para poder indicar judiciosamente esta prática. Portanto, a decisão de transfundir deverá ser norteada por diagnóstico preciso, baseado em valores baixos de hemoglobina e em parâmetros de perfusão.<sup>(2,3)</sup> Pacientes transfundidos têm maior mortalidade tanto em unidade de terapia intensiva (UTI) quanto hospitalar, maiores taxas de infecção, falência de órgãos e maior tempo de permanência na UTI.<sup>(4-6)</sup>

A anemia é desordem comum em pacientes graves e várias causas contribuem para o seu desenvolvimento e manutenção, tais como sangramento gastrointestinal, seps,

insuficiência renal e alteração nos eritrócitos.<sup>(7)</sup> A freqüente coleta de sangue ocupa papel de destaque neste processo.<sup>(8)</sup> Atualmente o limiar transfusional fica próximo de níveis de 7g/dl de hemoglobina. Esta evidência é suportada pelo estudo que comparou duas estratégias de tratamento transfusional (liberal versus restritiva) em doentes graves com anemia.<sup>(9)</sup>

Na tentativa de reduzir o risco associado à transfusão é necessário minimizar as perdas sanguíneas, uma vez que existem perdas de aproximadamente 41 ml/dia pela flebotomia.<sup>(10)</sup> Desta forma, a utilização de sistemas fechados para coleta de sangue na UTI, parece razoável, entretanto o real benefício destes dispositivos em reduzir o número de transfusão ainda não está bem definido.

Portanto, este estudo teve como objetivo primário comparar o percentual de pacientes transfundidos e a quantidade de unidades de concentrados de hemácias utilizados entre o grupo sistema fechado para coleta de sangue e grupo controle. Além disso, identificar a variação da hemoglobina e hematócrito comparando esta variação entre estes dois grupos.

## MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa das instituições foi conduzido estudo clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado por carta, em UTI de três hospitais, por período de 6 meses.

Pacientes com necessidade de cateter arterial (PAM) e/ou cateter venoso central (CVC) para coleta de amostras de sangue; pacientes sob ventilação mecânica por período  $\geq 24$  h incluídos dentro das primeiras 48 horas de admissão na UTI e com consentimento livre e esclarecido assinado foram incluídos no estudo. Foram excluídos pacientes com idade menor do que 18 anos; pacientes moribundos, ou com baixa expectativa de sobrevivência em 30 dias, ou decisão de não instituir tratamento de acordo com a vontade do paciente ou familiar; pacientes admitidos na UTI com hemorragia digestiva ativa; pacientes com doença hematológica primária e testemunhas de Jeová.

Os pacientes foram alocados em dois grupos: grupo VAMP e grupo controle. No grupo VAMP os pacientes receberam sistema fechado para coleta de sangue (VAMP® - *Venous Arterial Blood Management Protection*, Edwards Lifesciences, Irvine, USA), o qual foi adaptado à linha arterial ou ao cateter venoso central. Todas as amostras de sangue obtidas para análise laboratorial foram obtidas através do sistema fechado VAMP®, com o qual não há necessidade de desprezar uma amostra de sangue antes da coleta de amostras para o laboratório.

Os pacientes do grupo controle ficaram sem o sistema fechado para coleta de sangue. Todas as amostras de sangue ob-

tidas para análise laboratorial foram obtidas da linha arterial e/ou do cateter venoso central, sendo, portanto, desprezado um volume inicial no processo da coleta.

Excepcionalmente em ambos os grupos, as amostras de sangue para hemocultura foram coletadas através de punção venosa. O valor diário de hematócrito e hemoglobina (exame matinal) foram registrados. Caso fosse indicada transfusão de concentrado de hemácias a quantidade foi anotada.

Os profissionais envolvidos na avaliação dos exames laboratoriais estavam cegos em relação aos grupos. A coleta de sangue diária era realizada por profissionais já treinados para esta rotina, tentando minimizar a perda do volume inicial desprezado no grupo controle. A equipe médica destas unidades de terapia intensiva já seguia um protocolo de hemotransfusão. Este estudo não interferiu na conduta hemoterápica.

### Análise estatística

As variáveis fisiológicas foram medidas duas vezes antes da inclusão no estudo. A média dessas variáveis foi criada para fazer a comparação entre os grupos. A diferença entre o Hb na inclusão e o Hb final foi calculada considerando o último Hb (o valor na alta ou no óbito).

As variáveis fisiológicas foram comparadas entre os grupos através do teste *t-student*. As doenças crônicas foram analisadas como múltipla resposta, pois um mesmo paciente poderia apresentar mais de uma doença. O teste T Student pareado foi aplicado para comparar amostras pareadas de Hb e Ht entre o início e o final da sua evolução. A priori 5% foi o nível de significância adotado.

## RESULTADOS

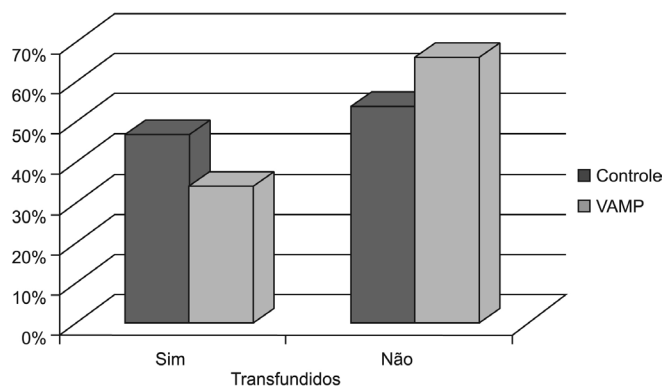
Foram acompanhados 127 pacientes, sendo 66 (52%) do sexo masculino e 61 (48%) do sexo feminino. O tempo de internação na UTI foi  $13,6 \pm 10,54$  dias. Dentre as comorbidades a doença cardiovascular foi a mais freqüente e esteve presente em 48,8% dos pacientes. Dezenove pacientes (15%) faziam uso de cateter venoso central mono lúmen, 85 (66,9%) pacientes faziam uso de cateter central duplo lúmen e 110 (87%) pacientes fizeram uso de PAM. O diagnóstico cirúrgico foi o motivo de internação em 57,5% dos pacientes.

Em relação às variáveis demográficas, as comorbidades e às variáveis fisiológicas dos pacientes, os dois grupos foram semelhantes, não havendo diferença entre as médias ou medianas, ou mesmo na proporção de pacientes em cada um dos grupos conforme tipo de variável estudada (Tabela 1).

Durante a internação na UTI, observamos queda no Hb nos dois grupos, estatisticamente significativa (grupo controle  $10,5 \pm 2,24$  versus  $9,1 \pm 1,80$   $p=0,002$  e grupo VAMP  $10,4 \pm 2,37$  versus  $9,7 \pm 1,3$   $p=0,012$ ). Entretanto, quando comparados o

Ht final e Hb final entre os dois grupos houve diferença, com maior Hb e Ht final no grupo VAMP. (Tabela 1).

O total de transfusões de sangue foi observado ao longo dos 14 dias de acompanhamento. A soma de todas as transfusões, juntamente com o número médio de transfusões por paciente em cada dia de transfusão foi comparado entre os grupos controle e VAMP e não houve diferença significativa (Tabela 2). Foi criada uma variável dicotômica para a avaliação de pelo menos uma transfusão versus nenhuma, considerando todas as transfusões durante o acompanhamento. A ocorrência de transfusões foi comparada entre os grupos pelo teste qui-quadrado. Não houve diferença entre a proporção de pacientes transfundidos nos dois grupos ( $p = 0,158$ ), embora o grupo VAMP tenha apresentado redução absoluta de 12% na transfusão sanguínea (Figura 1).



Número de pacientes (%). <sup>A</sup> - Teste Qui-quadrado ( $p = 0,158$ ).

**Figura 1 - Proporção de pacientes submetidos à transfusão.**

**Tabela 1- Descrição da amostra do estudo: variáveis demográficas e comorbidades**

	Total	Controle (N = 65)	VAMP (N = 62)	Valor de p
Hb início (mg/dL)	10,4±2,29	10,5±2,24	10,4±2,37	0,800 <sup>A</sup>
Ht início (%)	31,7±7,42	32,0±6,63	31,4±8,21	0,644 <sup>A</sup>
Hb final (mg/dL)	9,4±2,54	9,1±1,80	9,7±1,3	0,033 <sup>A</sup>
Ht final (%)	28,4±6,01	26,5±5,8	29,4±6,0	0,006 <sup>A</sup>
Pressão arterial média (mmHg)	84,5±35,24	84,6±36,64	84,4±33,99	0,803 <sup>A</sup>
Frequência cardíaca (bpm)	118,5±22,41	119,5±20,71	117,4±24,20	0,599 <sup>A</sup>
Tempo UTI (dias)	13,6±10,54	13,1±8,11	14,1±12,61	0,930 <sup>A</sup>
Frequência respiratória (ipm)	21,0±5,75	20,9±5,55	20,98±6,00	0,872 <sup>A</sup>
Gênero masculino	66 (52)	34 (52,3)	32 (51,6)	0,528 <sup>B</sup>
Utilização de cateter mono lúmen	19 (15)	10 (15,4)	9 (14,5)	0,891 <sup>C</sup>
Utilização de cateter duplo lúmen	85 (66,9)	44 (67,7)	41 (66,1)	0,852 <sup>C</sup>
Uso de PAI	110 (86,6)	57 (87,7)	53 (85,5)	0,715 <sup>C</sup>
Idade (anos)	62,7 ± 16,04	60,3 ± 18,78	63,0 ± 16,48	0,194 <sup>A</sup>
Doença crônica				
Ausente	26 (20,8)	13 (20,0)	13 (21,7)	
Cardiovascular	61 (48,8)	30 (46,2)	31 (51,7)	0,564 <sup>C</sup>
Respiratória	38 (25,2)	19 (29,2)	19 (31,7)	
Renal	11 (8,8)	3 (4,6)	8 (13,3)	
Hepática	12 (9,6)	8 (12,3)	4 (6,7)	
Imunossupressão	3 (2,4)	1 (1,5)	2 (3,3)	

VAMP - *Venous Arterial Blood Management Protection*. Hb - hemoglobina; HT - hematócrito; UTI - unidade de terapia intensiva; PAI - pressão arterial invasiva. Resultados expressos em número (%), média ± desvio padrão, <sup>A</sup> - Teste t - student <sup>B</sup> Teste Exato de Fisher por simulação de Monte Carlo <sup>C</sup> - Teste Qui-quadrado. O tipo de cateter utilizado pela forma apresentada no questionário não considera o uso concomitantemente dos diferentes tipos de cateter, apenas o seu uso ou não uso. Início - avaliado na randomização do paciente. Final - avaliado na alta ou óbito do paciente.

**Tabela 2 - Unidades transfundidas - comparação entre grupos**

	Total	Controle	VAMP	Valor de p
Soma total de unidades transfundidas	2,42 ± 1,36	2,52 ± 1,43	2,25 ± 1,24	0,623 <sup>A</sup>
Número de dias que recebeu transfusão	1,75 ± 0,91	1,93 ± 0,98	1,48 ± 0,75	0,072 <sup>A</sup>
Média de unidades transfundidas por dia	1,43 ± 0,74	1,30 ± 0,46	1,67 ± 1,05	0,261 <sup>A</sup>

VAMP - *Venous Arterial Blood Management Protection*. Resultados expressos em média ± desvio padrão; <sup>A</sup> - Teste T Student

## DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a utilização do sistema fechado para coleta de sangue não preveniu transfusão sanguínea, mas os valores de hemoglobina e hematócrito foram maiores ao final no grupo sistema fechado.

Em adição, no decorrer da internação foi observada uma queda nos valores de Hb e Ht nos dois grupos com diferença significativa entre os valores iniciais e finais. Vários estudos demonstram maior risco de anemia naqueles com maior tempo de internação na UTI, além de alta prevalência desta desordem à admissão na UTI.<sup>(10-12)</sup>

A anemia no paciente grave é caracterizada por produção de eritropoetina diminuída, anormalidades no metabolismo do ferro idêntico ao descrito na anemia de doença crônica e perdas excessivas.<sup>(13-14)</sup> A causa da anemia na UTI é multifatorial, incluindo excessiva flebotomia para exames laboratoriais, hemorragia ativa ou perdas como na insuficiência renal em hemodiálise e redução da eritropoiese.<sup>(15)</sup> Por sua vez a redução da eritropoiese nestes pacientes também envolve várias causas, entre elas mediadores inflamatórios, deficiência de ferro e vitaminas, doença de base.<sup>(16-21)</sup>

Contudo, a diferença entre o Ht e Hb final quando comparado os dois grupos foi significativa, com Hb e Ht maior no grupo VAMP. Os trabalhos que testaram este dispositivo, não conseguiram demonstrar esta diferença, a despeito de diminuir a perda iatrogênica de sangue. Peruzzi et al. concluíram que o sangue desprezado na coleta em pacientes que não utilizam sistema fechado é preditor independente no declínio da Hb.<sup>(22-23)</sup>

Em 1999, Hebert et al. mostraram que uma estratégia de transfusão restritiva é tão efetiva e possivelmente superior a uma estratégia liberal, com exceção para pacientes com infarto agudo do miocárdio e angina instável. Entretanto, estudos posteriores a este mostram que aproximadamente 40% a 50% dos pacientes admitidos na UTI recebem no mínimo transfusão de um concentrado de hemácias, sendo uma média de 5 unidades transfundidas por paciente durante a internação na UTI e a hemoglobina antes da transfusão em torno de 8.5 g/dL.<sup>(10,24-27)</sup> Conhecendo os efeitos relacionados à hemoterapia e o impacto negativo no desfecho,<sup>(4,5,28-43)</sup> medidas para minimizar esta prática devem ser encorajadas.

Atenção deve ser dada à prática da flebotomia, considerando a mesma como causa da anemia no doente grave. Estudos conduzidos por Smoller e Kruskall, observaram que aproximadamente metade dos pacientes transfundidos tinha perdido em coleta de sangue, quase o equivalente a uma unidade de concentrado de hemácias corroborada por outros trabalhos que documentam perdas de 40 a 70 ml de sangue por dia.<sup>(10,44-47)</sup> Desta maneira esta situação pode ser minimizada com flebo-

tomia de menor volume de sangue e com sistemas fechados de coleta, medidas encorajadas por estudos que comprovam diminuição expressiva das perdas sanguíneas.<sup>(22,23,45,47)</sup> Não deixando de lado a importância de trazer para prática clínica a estratégia transfusional restritiva.

Em concordância com dados atuais da literatura, no atual estudo, quando se compara a necessidade de transfusão, não foi observado redução com o uso deste dispositivo.<sup>(22-23,47)</sup> O presente estudo, talvez não tenha alcançado este objetivo devido às próprias limitações do mesmo, a começar pelo tamanho da amostra, insuficiente para tal. Para encontrar diferença na quantidade de transfusões seriam necessários 400 pacientes no mínimo, quantidade inviável pelo pouco tempo do estudo determinado pela instituição, em vista da indisponibilidade de maior quantidade de material.

Outra limitação foi não ter sido mensurado o volume médio de sangue espoliado em cada paciente devido às coletas, além da medida de transfusão ter sido feita por unidades e não por mililitros, já que cada bolsa apresenta volumes diferentes. Além disso, não foi avaliado o Hb antes de cada transfusão, o que pode ter sido um viés, entretanto consideramos que isto não invalida nossos resultados por existir um protocolo de hemotransfusão único para ambos os grupos.

## CONCLUSÃO

A utilização de sistema fechado para coleta de sangue conseguiu minimizar a queda nos valores hematimétricos sem, contudo, reduzir o número de transfusões. Estudos maiores são necessários para melhor avaliar se estes resultados são consistentes.

## ABSTRACT

**Objective:** Anemia is common in severely ill patients, and blood sampling plays a relevant causative role. Consequently, blood transfusions are frequent an related to several complications. Trying to reduce the transfusion-related risk, minimizing blood loss is mandatory. Thus, this work aimed to evaluate a closed blood sampling system as a strategy to spare unnecessary blood losses and transfusions.

**Methods:** This was a prospective, randomized, controlled, multicenter, 6 months, clinical trial. The patients were assigned to either VAMP (Venous Arterial Blood Management Protection) group, using a closed blood sampling system, or control group. The groups' transfusion rate, as well as hemoglobin (Hb) and Hematocrit (Ht) changes were compared for 14 days.

**Results:** Were included 127 patients, 65 assigned to the control group, and 62 to VAMP. During the intensive care unit stay, both groups experienced both hemoglobin and hematocrit

drops. However, when the final Ht and Hb were compared between the groups, a difference was identified with higher values in the VAMP group ( $p=0.03$ ;  $p=0.006$ , respectively). No statistical difference was found for both groups transfusion rates, although the VAMP group had an absolute 12% blood transfusion reduction.

**Conclusion:** The use of a closed blood sampling system was able to minimize blood count values changes, however failed to reduce transfusions rate.

**Keywords:** Anemia; Blood transfusion; Blood specimen collection; Intensive care unit

## REFERÊNCIAS

- Russell JA, Phang PT. The oxygen delivery/consumption controversy. Approaches to management of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):533-7.
- Silva JM Jr, Toledo DO, Magalhães DD, Pinto MA, Gulinelli A, Sousa JM, et al. Influence of tissue perfusion on the outcome of surgical patients who need blood transfusion. *J Crit Care.* 2009;24(3):426-34.
- Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA.* 1998;279(3):199-205.
- Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts--blood transfusion. *N Engl J Med.* 1999;340(6):438-47. Review.
- Park KW, Chandhok D. Transfusion-associated complications. *Int Anesthesiol Clin.* 2004;42(3):11-26.
- Silva JM Jr, Cezario TA, Toledo DO, Magalhaes DD, Pinto MA, Victoria LG. Complications and prognosis of intraoperative blood transfusion. *Rev Bras Anestesiol.* 2008;58(5):454-61, 447-54.
- Schare M, Fink MP. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med.* 2003;31(12 Suppl):S651-7. Review.
- Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in ICU. Is there a reason? *Chest.* 1995;108(3):767-71.
- Vicent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nolle G, Peres-Bota D; ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA.* 2002;288(12):1499-507.
- Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, 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(6):409-17. Erratum in: *N Engl J Med* 1999;340(13):1056.
- Napolitano LM, Corwin HL, Fink MP, editors. Anemia in critical care: Etiology, treatment and prevention. *Crit Care.* 2004;8 Suppl 2:S1-S64.
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* 2004;32(1):39-52.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-23. Review.
- Sihler KC, Napolitano LM. Anemia of inflammation in critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2008;23(5):295-302.
- Walsh TS, Saleh EE. Anemia during critical illness. *Br J Anaesth.* 2006;97(3):278-91.
- Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care.* 2001;16(1):36-41.
- Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Neels H, Mélot C, Vincent JL. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1997;23(2):159-62.
- Escobar GA, Cheng AM, Moore EE, Johnson JL, Tannahill C, Baker HV, et al. Stored packed red blood cell transfusion up-regulates inflammatory gene expression in circulating leukocytes. *Ann Surg.* 2007;246(1):129-34.
- Zallen G, Moore EE, Ciesla DJ, Brown M, Biffi WL, Silliman CC. Stored red blood cells selectively activate human neutrophils to release IL-8 and secretory PLA2. *Shock.* 2000;13(1):29-33.
- Biffi WL, Moore EE, Offner PJ, Ciesla DJ, Gonzalez RJ, Silliman CC. Plasma from aged stored red blood cells delays neutrophil apoptosis and primes for cytotoxicity: abrogation by poststorage washing but not prestorage leukoreduction. *J Trauma.* 2001;50(3):426-31; discussion 432.
- Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(3):169-75.
- Peruzzi WT, Parker MA, Lichtenthal PR, Cochran-Zull C, Toth B, Blake M. A clinical evaluation of a blood conservation device in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1993;21(4):501-6.
- MacIsaac CM, Presneill JJ, Boyce CA, Byron KL, Cade JF. The influence of a blood conserving device on anemia in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care.* 2003;31(6):653-7.
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* 2004;32(1):39-52.
- Shapiro MJ, Gettinger A, Corwin H, Napolitano L, Levy M, Abraham E, et al. Anemia and blood transfusion in trauma patients admitted to the intensive care unit. *J Trauma.* 2003;55(2):269-73; discussion 273-4.
- Rao MP, Boralessa H, Morgan C, Soni N, Goldhill DR, Brett SJ, Boralessa H, Contreras M; North Thames Blood Interest Group. Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia.* 2002;57(6):530-4.
- Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, Cairns BA, Peck MD,

- Gamelli RL, Mozingo DW, Kagan RJ, Wahl W, Kemalyan NA, Fish JS, Gomez M, Sheridan RL, Faucher LD, Latenser BA, Gibran NS, Klein RL, Solem LD, Saffle JR, Morris SE, Jeng JC, Voigt D, Howard PA, Molitor F, Greenhalgh DG; American Burn Association Burn Multicenter Trials Group. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1602-7.
28. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg*. 1997;132(6):620-4; discussion 624-5.
  29. Zallen G, Offner PJ, Moore EE, Blackwell J, Ciesla DJ, Gabriel J, et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg*. 1999;178(6):570-2.
  30. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2302-8; quiz 2309.
  31. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2249-54.
  32. Shorr AF, Jackson WL. Transfusion practice and nosocomial infection: assessing the evidence. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(5):468-72.
  33. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH; CRIT Study Group. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med*. 2004;32(3):666-74.
  34. Vamvakas EC. Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Transfusion*. 1996;36(2):175-86.
  35. Claridge JA, Sawyer RG, Schulman AM, McLemore EC, Young JS. Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg*. 2002;68(7):566-72.
  36. Vamvakas EC. Possible mechanisms of allogeneic blood transfusion-associated postoperative infection. *Transfus Med Rev*. 2002;16(2):144-60.
  37. Blajchman MA, Dzik S, Vamvakas EC, Sweeney J, Snyder EL. Clinical and molecular basis of transfusion-induced immunomodulation: summary of the proceedings of a state-of-the-art conference. *Transfus Med Rev*. 2001;15(2):108-35.
  38. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood*. 2001;97(5):1180-95. Review.
  39. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA*. 2002;287(15):1968-71.
  40. Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(5 Suppl):S109-13.
  41. Rana R, Fernández-Pérez ER, Kahn SA, Rana S, Winters JL, Lesnick TG, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion*. 2006;46(9):1478-83.
  42. Li G, Daniels CE, Kojacic M, Krpata T, Wilson GA, Winters JL, et al. The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic) in the differentiation between transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. *Transfusion*. 2009;49(1):13-20.
  43. Skeate RC, Easlung T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(6):682-7.
  44. Fowler RA, Rizoli SB, Levin PD, Smith T. Blood conservation for critically ill patients. *Crit Care Clin*. 2004;20(2):313-24, x.
  45. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med*. 1986;314(19):1233-5.
  46. Tarpey J, Lawler PG. Iatrogenic anaemia? A survey of venesection in patients in the intensive therapy unit. *Anaesthesia*. 1990;45(5):396-8.
  47. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barrie PS, Tisherman SA, Hebert PC, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, Chiu WC, Cipolle MD, Clancy KD, Diebel L, Hoff WS, Hughes KM, Munshi I, Nayduch D, Sandhu R, Yelon JA; American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine; Eastern Association for the Surgery of Trauma Practice Management Workgroup. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3124-57.