


María Camila Arango-Granados^{1,2} , Mauricio Umaña^{1,2}, Álvaro Ignacio Sánchez^{1,2}, Alberto Federico García^{1,2}, Marcela Granados^{1,2}, Gustavo Adolfo Ospina-Tascón^{1,2}

1. Fundación Valle del Lili - Cali, Valle del Cauca, Colômbia.
2. Universidad ICESI - Cali, Valle del Cauca, Colômbia.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 15 de outubro de 2019
Aceito em 5 de maio de 2020

Autor correspondente:

María Camila Arango-Granados
Emergency Medicine Department
Fundación Valle del Lili
Carrera 98 # 18 - 49
Cali, Colômbia
E-mail: arango.mc@gmail.com

Editor responsável: Luciano César Pontes de Azevedo

DOI: 10.5935/0103-507X.20210017

Impacto da transfusão de eritrócitos no transporte e no metabolismo de oxigênio em pacientes com sepse e choque séptico: uma revisão sistemática e metanálise

Impact of red blood cell transfusion on oxygen transport and metabolism in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis

RESUMO

Considera-se que a transfusão de eritrócitos melhora a respiração celular durante o choque séptico. Contudo, seu impacto agudo no transporte e no metabolismo de oxigênio nessa condição ainda é amplamente debatido. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da transfusão de eritrócitos na microcirculação e no metabolismo do oxigênio em pacientes com sepse e choque séptico. Conduzimos um levantamento nas bases de dados MEDLINE®, Elsevier e Scopus. Incluímos estudos realizados com seres humanos adultos com sepse e choque séptico. Realizamos uma revisão sistemática e metanálise com utilização do modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird. Consideramos significativo valor de $p < 0,05$. Incluíram-se na análise 19 manuscritos, correspondentes a 428 pacientes. As transfusões de eritrócitos se associaram com aumento de 3,7% na média combinada de saturação venosa mista de oxigênio ($p < 0,001$), diminuição de razão de extração de oxigênio de -6,98 ($p < 0,001$) e nenhum efeito significativo no índice cardíaco (0,02 L/minuto; $p = 0,96$). Obtiveram-se resultados similares em estudos que incluíram

mensurações simultâneas de saturação venosa mista de oxigênio, razão de extração de oxigênio e índice cardíaco. As transfusões de eritrócitos levaram a aumento significativo na proporção de pequenos vasos perfundidos (2,85%; $p = 0,553$), enquanto os parâmetros de oxigenação tissular revelaram aumento significativo no índice de hemoglobina tissular (1,66; $p = 0,018$). Estudos individuais relataram melhoras significantes na oxigenação tissular e nos parâmetros microcirculatórios sublinguais em pacientes com microcirculação alterada na avaliação inicial. A transfusão de eritrócitos pareceu melhorar o metabolismo sistêmico de oxigênio com aparente independência de variações no débito cardíaco. Observaram-se alguns efeitos benéficos para a oxigenação tissular e parâmetros microcirculatórios, em particular em pacientes com alterações iniciais mais graves. São necessários mais estudos para avaliar seu impacto clínico e individualizar as decisões relativas à transfusão.

Descritores: Sepse; Choque séptico; Transfusão de eritrócitos; Oxigenação; Consumo de oxigênio; Microcirculação; Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho

INTRODUÇÃO

A anemia é uma condição comum em pacientes críticos.⁽¹⁾ Múltiplos mecanismos foram implicados em seu desenvolvimento, muito dos quais não relacionados com sangramento ativo.⁽¹⁻⁴⁾ Níveis baixos de hemoglobina (Hb)



são, em geral, relacionados com maior morbidade⁽¹⁾ e mortalidade,⁽²⁾ provavelmente como consequência do desequilíbrio metabólico entre demanda e suprimento de oxigênio e resposta compensatória hiperadrenérgica sustentada. É por essa razão que se utilizam transfusões alogênicas de eritrócitos para tratar anemia moderada, com o objetivo de melhorar a capacidade de transporte de oxigênio para os tecidos e, dessa forma, atender à demanda metabólica celular. Contudo, alguma evidência sugere que a transfusão de eritrócitos pode ser danosa,⁽³⁾ uma vez que estratégias transfusionais conservadoras levaram a desfechos clínicos similares ou mesmo melhores do que práticas transfusionais mais liberais.⁽⁵⁻¹⁰⁾ Isso sugere que níveis moderadamente baixos ou mesmo baixos de Hb são aparentemente bem tolerados em seres humanos sem comorbidades importantes e durante fases mais estáveis da doença.

As transfusões de eritrócitos podem aumentar os riscos em pacientes com metabolismo normal de oxigênio.⁽¹¹⁻¹³⁾ Assim, seria mais plausível guiar as transfusões por variáveis metabólicas ou fisiológicas do que fazer transfusões de eritrócitos tendo como alvos níveis predeterminados de Hb. Entretanto, na prática clínica, os níveis de Hb são habitualmente utilizados como gatilho e alvo para transfusões de eritrócitos,⁽⁵⁻¹⁰⁾ assumindo que a manutenção dos níveis de Hb deve assegurar um adequado transporte de oxigênio para os tecidos. Entretanto, partir para transfusão de eritrócitos exclusivamente com base nos níveis de Hb poderia ser enganoso, já que o fornecimento de oxigênio aos tecidos deve ser adaptado segundo o estado metabólico e a condição clínica.⁽¹⁴⁾ Por outro lado, as variáveis de distribuição microcirculatória de sangue e oxigênio tissular poderiam direcionar melhor as transfusões de eritrócitos, embora certamente protocolos de terapia direcionada por alvos precoces, inclusive transfusão de eritrócitos, tenham proporcionado resultados clínicos contraditórios na sepse e no choque séptico.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

Há uma escassez de dados de avaliação dos efeitos da transfusão de eritrócitos nos parâmetros metabólicos ou derivados do oxigênio tissular e variáveis de fluxo sanguíneo microcirculatório, apesar do grande número de pacientes incluídos em estudos que avaliaram seu impacto clínico.^(19,20) Dessa forma, propusemos uma revisão sistemática e metanálise para avaliar o impacto das transfusões de eritrócitos no balanço de oxigênio, na oxigenação tissular e no fluxo sanguíneo microcirculatório em pacientes com choque séptico, independentemente da estratégia ou do fator desencadeante utilizados para indicar a transfusão.

MÉTODOS

Conduzimos uma revisão sistemática e metanálise em conformidade com as recomendações Cochrane⁽²¹⁾ e

diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽²²⁾ com a seguinte estratégia: pacientes adultos admitidos a unidades de terapia intensiva com diagnósticos de sepse ou choque séptico; intervenção: transfusão de eritrócitos; comparação: tratamento usual dos pacientes sépticos antes da transfusão de eritrócitos; desfecho: diferença média combinada de saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂), razão de extração de oxigênio (O₂ER), índice cardíaco, parâmetros de espectroscopia de luz próxima ao infravermelho (NIRS - *Near Infrared Spectroscopy*) e parâmetros de microcirculação sublingual pelas técnicas polarização ortogonal (OPS - *orthogonal polarization spectral*) ou campo escuro (SDF - *side streamdark field*), antes e depois da transfusão. A lista de verificação para revisões sistemáticas e metanálises PRISMA é fornecida na tabela 1S (material suplementar).

Seleção de estudos

Foram incluídos estudos que tivessem sido conduzidos em seres humanos adultos (idade de 18 anos ou mais), admitidos a unidades de terapia intensiva por sepse ou choque séptico, sem restrições quanto ao idioma da publicação. Foram excluídos os estudos realizados em indivíduos saudáveis, pacientes com doenças hematológicas, Testemunhas de Jeová, ou outros pacientes que recusassem transfusão de eritrócitos. Excluíram-se também estudos realizados por análise de hemodiluição sem transfusões, retransfusões ou autotransfusões. Excluíram-se ainda relatos de casos e comunicações médicas.

Os estudos obtidos para esta revisão sistemática relatavam dados antes e depois da transfusão de eritrócitos (delineamento quase-experimental), e foram incluídos na análise. Com essa estratégia de busca, não se obteve nenhum ensaio randomizado controlado.

Desfechos

Os principais resultados foram a média combinada das diferenças em SvO₂, O₂ER, e índice cardíaco, antes e depois da transfusão. A tabela 2S (material suplementar) traz uma descrição detalhada de cada variável. Além disso, avaliaram-se os parâmetros de NIRS (oxigenação tissular média em região tenar - StO₂% -, índice tissular de Hb - THI -, curva ascendente de saturação de oxigênio tissular na região tenar na fase de reperfusão e curva descendente de saturação de oxigênio na região tenar) e de microcirculação sublingual (proporção de pequenos vasos perfundidos - PPV - e densidade de pequenos vasos perfundidos).

Estratégia de busca

As estratégias sistemáticas de busca seguiram as recomendações Cochrane e PRISMA. A busca de literatura

foi conduzida com utilização das bases de dados *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e Elsevier desde o início até julho de 2019. Utilizamos termos MeSH combinados relacionados à intervenção de interesse (transfusões de eritrócitos, eritrócitos e transfusão de hemácias) e desfechos de interesse (SvO_2 , saturação venosa de oxigênio, consumo de oxigênio e microcirculação).

Processo de coleta de dados

Dois investigadores revisaram todos os títulos e resumos dos artigos identificados por meio das estratégias de busca. Os títulos ou resumos considerados pertinentes foram obtidos como texto completo. Os artigos selecionados para revisão do texto completo foram avaliados de forma independente por dois investigadores que determinaram sua elegibilidade. As discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor.

Extraíram-se os seguintes dados, por meio de um formulário padronizado de dados: autores, ano de publicação, periódico, instituição na qual foi desenvolvido o trabalho, delineamento do estudo, critérios de inclusão e exclusão, tamanho da amostra, características clínicas (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* - APACHE II, patologia principal, gatilho para transfusão e número de unidades de eritrócitos recebida) e informações clínicas referentes aos desfechos de interesse. Todas as informações foram inseridas em uma base eletrônica de dados.

Risco de viés

A validade interna de cada estudo incluído nesta revisão sistemática foi avaliada quanto a vieses segundo o nível de evidência proposto pelo modelo de estudos individuais (ELIS).⁽²³⁾ Os estudos foram classificados entre um (alta qualidade ou baixo risco de viés) a quatro (baixa qualidade ou alto risco de viés) segundo o tipo de estudo, delineamento da pesquisa e avaliação dos pontos fortes e limitações que afetavam a incerteza dos resultados. Um dos investigadores avaliou a qualidade e o risco de viés de todos os estudos com utilização do modelo ELIS.

Análise dos dados

Realizou-se uma metanálise para avaliar o efeito das transfusões de eritrócitos no fornecimento de oxigênio e metabolismo celular em pacientes críticos sépticos. Além disso, essa metanálise tentou avaliar o efeito da expansão volumétrica após transfusões de eritrócitos na mesma população. Assim, a percentagem dos parâmetros SvO_2 , razão O_2ER , índice cardíaco e parâmetros microcirculatórios foi colhida como dado contínuo. A análise se restringiu aos dados disponíveis coletados na revisão sistemática.

Foram estabelecidas as diferenças médias e intervalos de confiança de 95% (IC95%) para estimar estatisticamente as diferenças significantes antes e depois das transfusões de eritrócitos nesses pacientes críticos sépticos. Todas as metanálises foram realizadas com uso de um modelo de efeitos aleatórios (DerSimonian e Laird). Avaliou-se a heterogeneidade com a utilização de estimativas de metarregressão da proporção de variância de variação residual entre estudos com a modificação de Knapp-Hartung (teste I-quadrado). A heterogeneidade foi classificada como baixa (I-quadrado < 25%), média (I-quadrado de 25% - 75%) e alta (I-quadrado > 75%). Realizaram-se plotagem em assimetria do funil e teste de Egger para pequenos efeitos do estudo com utilização de metarregressões para examinar se os resultados das metanálises podem ter sido afetados por viés da publicação ou pelo Nível de Evidência dos estudos. Consideraram-se valores de $p < 0,05$ como estatisticamente significantes. Todas as análises foram conduzidas com utilização do programa Stata (versão 15).

RESULTADOS

Características dos estudos incluídos

Obtivemos 987 artigos publicados no período entre julho de 1968 e julho de 2019 pela utilização dos termos de pesquisa nas caixas de busca do MEDLINE®, Embase e Scopus. Destes, 24 textos completos foram verificados quanto à elegibilidade, dos quais cinco artigos foram excluídos em razão de uma população mista de pacientes sépticos e não sépticos. Finalmente, incluímos, nas análises qualitativa e quantitativa, 19 estudos, que compreendiam dados referentes a 428 pacientes antes e depois da transfusão de eritrócitos (Figura 1). As características gerais desses estudos são apresentadas nas tabelas 3SA, 3SB, 3SC, 4SA e 4SB (Material suplementar).

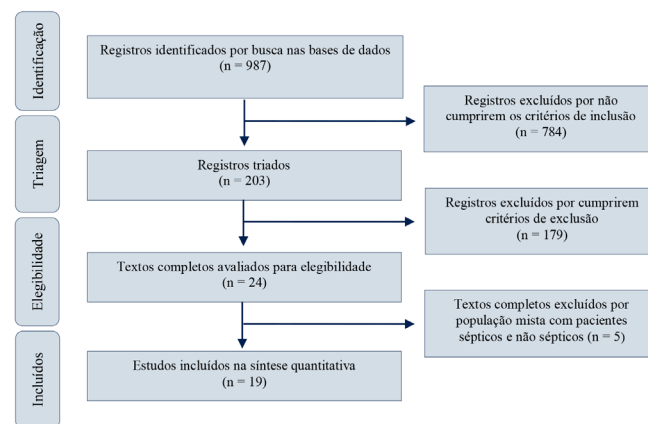


Figura 1 - Seleção do estudo.

Fonte: adaptado de Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.⁽²²⁾

Os dados dos artigos de Gilbert et al.,⁽²⁴⁾ Silverman et al.,⁽²⁵⁾ Sadaka et al.⁽²⁶⁾ e Mazza et al.⁽¹⁴⁾ foram sumarizados e analisados à parte, por se considerar que cada subgrupo representava uma população diferente.

Risco de viés

O Nível de Evidência analisado por meio do sistema ELIS revelou que cinco estudos cumpriam critérios para evidência nível II,^(11,14,26-28) oito estudos foram classificados como nível III,^(12,24,25,29-33) e os demais, nível IV (Tabela 5S - Material suplementar).

Avaliação dos desfechos

Saturação venosa mista de oxigênio

Havia 359 pacientes de 14 estudos com informações referentes a SvO₂ antes e depois da transfusão de eritrócitos. As transfusões de eritrócitos se associaram com aumento na média combinada de SvO₂ de 3,7% (IC95% 2,23 - 5,18, p < 0,001) (Tabela 1, Figura 2A). Contudo, a heterogeneidade foi alta (I-quadrado = 82%). A assimetria do funil e o teste de Egger para pequenos efeitos de estudo demonstraram ausência de viés de publicação (p = 0,155) (Figura 1SA - Material suplementar). Não se observaram diferenças significantes para diferentes Níveis de Evidência na análise de metarregressão (p = 0,334) (Figura 2SA - Material suplementar).

Razão de extração de oxigênio

Houve 148 pacientes de oito estudos com informações referentes à O₂ER antes e depois das transfusões de eritrócitos. Na metanálise, as diferenças médias combinadas mostraram

diminuição estatisticamente significativa na O₂ER de -6,98 (IC95% -11,39 - -2,57; p < 0,001) (Tabela 1, Figura 2B). Mais uma vez, a heterogeneidade foi alta (I-quadrado = 82%). A assimetria do funil e o teste de Egger para pequenos efeitos de estudo demonstraram ausência de viés de publicação (p = 0,674) (Figura 1SB - Material suplementar). Não se observaram diferenças significantes para diferentes Níveis de Evidência na análise de metarregressão (p = 0,171) (Figura 2SB - Material suplementar).

Índice cardíaco

Houve 198 pacientes de sete estudos com informações a respeito do índice cardíaco antes e depois da transfusão de eritrócitos. Em resumo, todos os estudos relataram índices cardíacos similares antes e depois das transfusões de eritrócitos (Tabela 6S - Material suplementar). A diferença média combinada no índice cardíaco antes e depois da transfusão de eritrócitos foi de 0,02 (IC95% -0,08 - 0,11; p = 0,96) (Tabela 1, Figura 2C), enquanto a heterogeneidade foi baixa (0,0%). A avaliação do gráfico de assimetria do funil e o teste de Egger para pequenos efeitos de estudo demonstraram ausência de viés de publicação (p = 0,518) (Figura 1SC - Material suplementar). Não se observaram diferenças significantes para diferentes Níveis de Evidência na análise de metarregressão (p = 0,436) (Figura 2SC - Material suplementar).

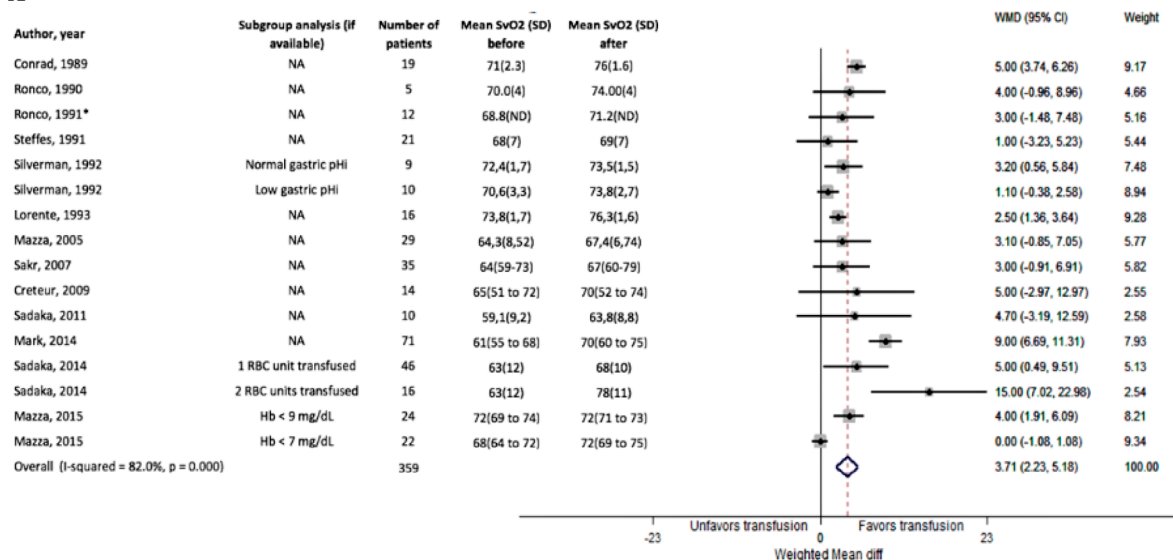
Houve 75 pacientes nos quais se avaliaram simultaneamente SvO₂, O₂ER e índice cardíaco. A diferença média combinada de SvO₂ nesses grupos, demonstrou aumento significativo de SvO₂ de 3,71% (IC95% 2,12 - 5,29; p = 0,074; I-quadrado = 53,1%), uma diferença estatisticamente significativa em O₂ER de -3,83

Tabela 1 - Diferenças médias não padronizadas na saturação venosa mista de oxigênio, na taxa de extração de oxigênio, no índice cardíaco e nos parâmetros microcirculatorios antes e após transfusões de eritrócitos

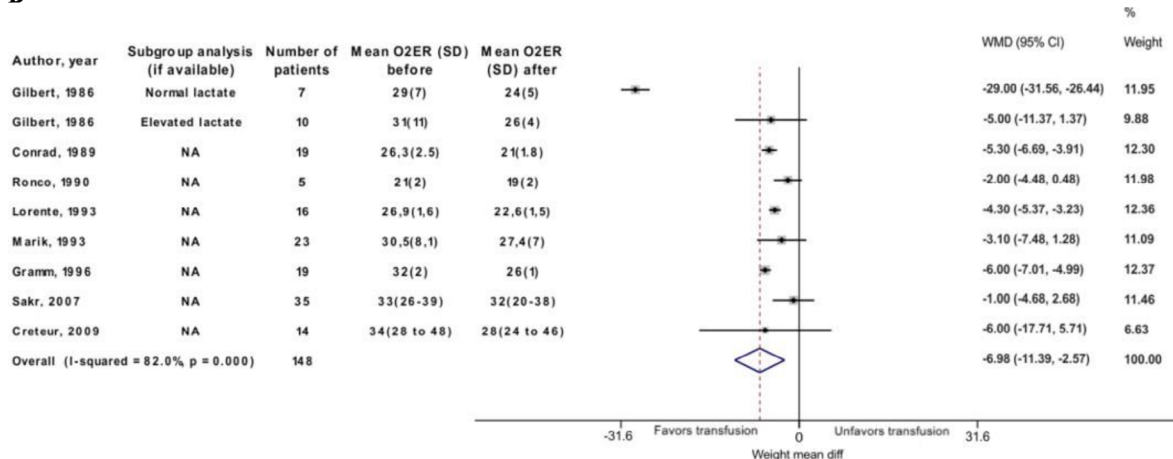
| Desfecho | Número de estudos | Número de pacientes | Diferença média ponderada (IC95%) | Valor de p | I-quadrado (%) |
|---|-------------------|---------------------|-----------------------------------|------------|----------------|
| Diferenças médias não padronizadas em SvO ₂ | 14 | 359 | 3,71 (2,23 - 5,18) | < 0,001 | 82 |
| Diferenças médias não padronizadas em O ₂ ER | 8 | 148 | -6,98 (-11,39 - -2,57) | < 0,001 | 82 |
| Diferenças médias não padronizadas em IC | 7 | 198 | 0,02 (-0,08 - 0,11) | 0,96 | 0 |
| Diferenças médias não padronizadas em oxigênio tissular tenar | 5 | 69 | 1,13 (-1,14 - 3,40) | 0,894 | 0 |
| Diferenças médias não padronizadas em índice tissular de Hb | 5 | 69 | 1,66 (0,05 - 3,26) | 0,018 | 66,6 |
| Diferenças médias não padronizadas em curva ascendente de saturação de oxigênio na fase de reperfusão | 5 | 69 | 0,17 (-0,22 - 0,55) | 0,822 | 0 |
| Diferenças médias não padronizadas na curva descendente de saturação de oxigênio tissular tenar | 4 | 48 | 0,56 (-0,41 - 1,54) | 0,933 | 0 |
| Diferenças médias não padronizadas em proporção de pequenos vasos perfundidos (%) | 5 | 76 | 2,85 (1,22 - 4,47) | 0,553 | 0 |
| Diferenças médias não padronizadas em densidade de pequenos vasos perfundidos (mm/mm ²) | 5 | 76 | 1,19 (-0,58 - 2,96) | 0,044 | 59,2 |

IC95% - intervalo de confiança de 95%; SvO₂ - saturação venosa mista de oxigênio; O₂ER - taxa de extração de oxigênio; IC - índice cardíaco; Hb - hemoglobina.

A



B



C

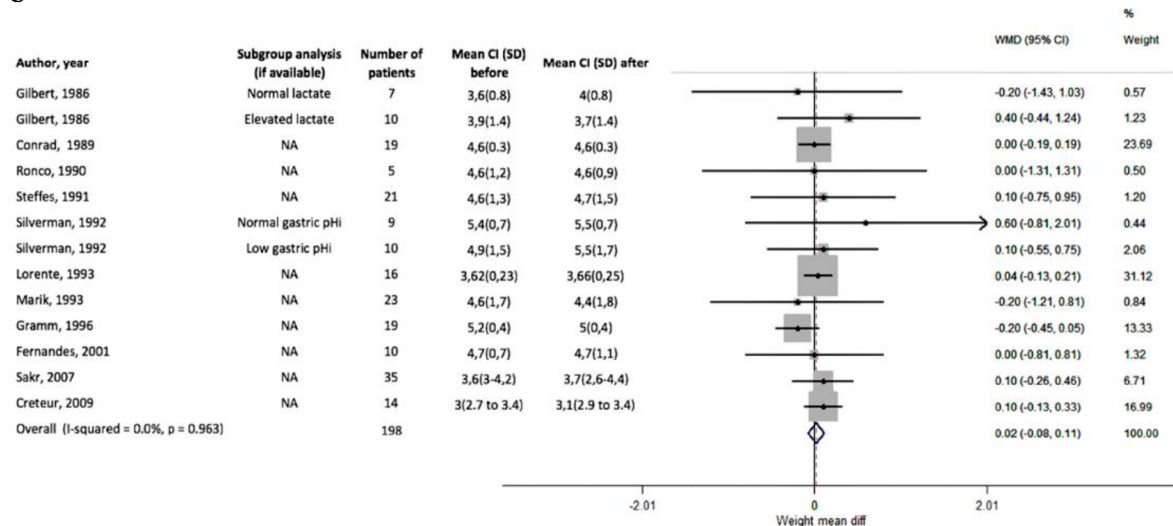


Figura 2 - Diferenças médias não padronizadas.

(A) Saturação mista de oxigênio venoso, (B) taxa de extração de oxigênio e (C) índice cardíaco. Todos os estudos incluídos.

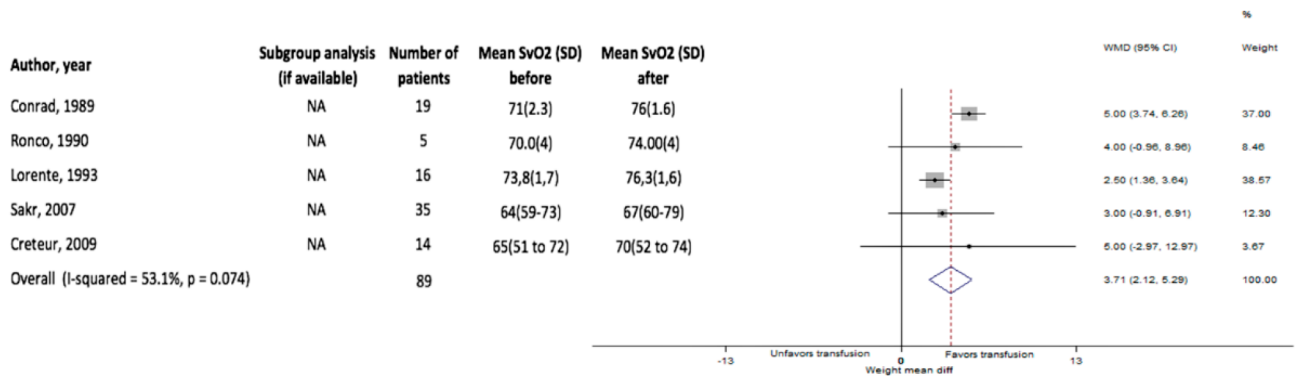
SvO₂ - saturação mista venosa de oxigênio; DP - desvio-padrão; DMP - diferença média ponderada; IC95% - intervalo de confiança de 95%; O₂ER - razão de extração de oxigênio; IC - índice cardíaco.

(IC95% -5,26 - -2,39; p = 0,076; I-quadrado= 52,7%) e uma diferença média combinada no índice cardíaco de 0,05 (IC95% -0,06 - 0,15; p = 0,096; I-quadrado = 0,0%) (Figura 3). A avaliação da assimetria do funil e o teste de Egger para pequenos efeitos de estudo demonstraram ausência de viés de publicação (Figura 3S – Material suplementar). Não se observaram diferenças significantes para diferentes Níveis de Evidência na análise de metarregressão (Figura 4S - Material suplementar).

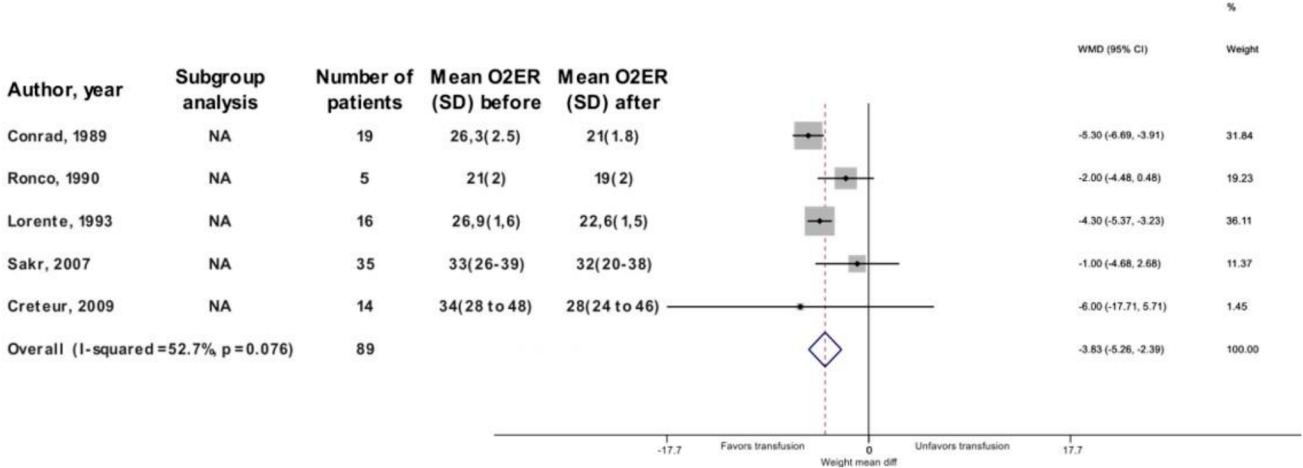
Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho

Um grupo de 69 pacientes teve mensuração de StO₂, THI, curva ascendente de reperfusão StO₂ e curva descendente de StO₂. A saturação de oxigênio tissular na região tenar revelou diferença média combinada de 1,13% (IC95% -1,14 - 3,40; p = 0,894; I-quadrado = 0,0%) e aumento em THI de 1,66 (IC95% 0,05 - -3,26; p = 0,018; I-quadrado= 66,6%) depois da transfusão de eritrócitos. Enquanto isso, a diferença média nas curvas

A



B



C

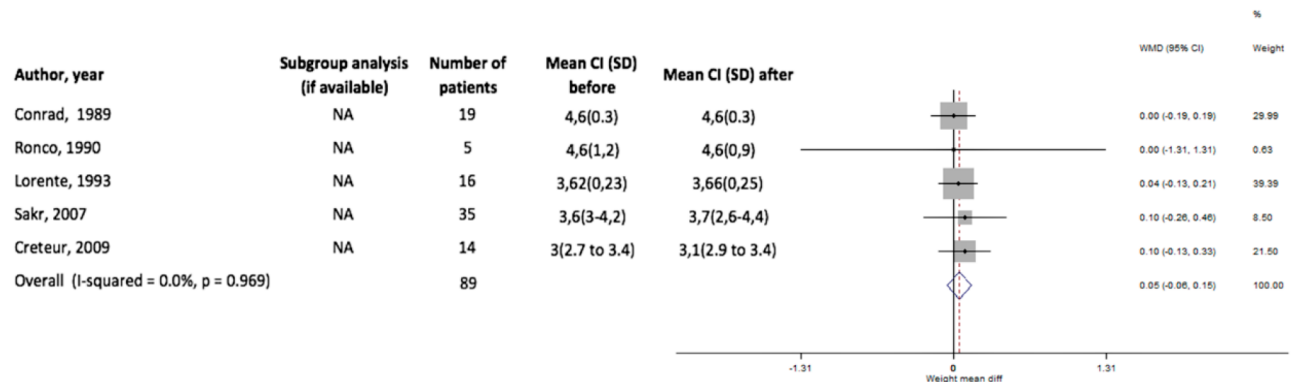


Figura 3 - Diferenças médias não padronizadas.

(A) Saturação venosa mista de oxigênio, (B) razão de extração de oxigênio e (C) índice cardíaco, de estudos que relataram simultaneamente a saturação venosa mista de oxigênio, a razão de extração de oxigênio e o índice cardíaco. SvO₂ - saturação venosa mista de oxigênio; DP - desvio-padrão; DMP - diferença média ponderada; IC95% - intervalo de confiança de 95%; O₂ER - razão de extração de oxigênio; IC - índice cardíaco.

ascendentes e descendentes de StO_2 durante a reperfusão não demonstraram variações significantes após transfusão de eritrócitos (Tabela 1, Figura 4).

Creteur et al.⁽¹³⁾ calcularam o consumo de oxigênio derivado de NIRS (NIRS VO_2) antes e após transfusões de eritrócitos (Δ NIRS VO_2). Nesse estudo, as transfusões de eritrócitos não afetaram globalmente as variáveis derivadas de NIRS. Contudo, o Δ NIRS VO_2 teve relacionamento fraco, porém significativo com o ΔStO_2 da curva ascendente durante a fase de reperfusão ($r_2 = 0,14$; $p = 0,038$). Além disso, o ΔStO_2 ascendente durante a fase de reperfusão teve correlação negativa com a curva ascendente basal de StO_2 ($r_2 = 0,42$; $p < 0,0001$) (Tabela 6S - Material suplementar).

Semelhantemente, outro estudo⁽¹¹⁾ demonstrou que a transfusão de eritrócitos não afetou globalmente as variáveis derivadas de NIRS, embora o Δ NIRS VO_2 tenha sido negativamente correlacionado com a avaliação inicial ($r = -0,679$, $p = 0,001$). Além disso, foi positiva a correlação entre Δ NIRS VO_2 e a alteração percentual da curva ascendente de recuperação de StO_2 ($r = 0,442$; $p = 0,045$) (Tabela 6S - Material suplementar).

Microcirculação sublingual

Um grupo de 76 pacientes teve a mensuração da PPV e da densidade de pequenos vasos perfundidos em sua densidade capilar funcional (DCF), seja por técnicas de SDF ou de OPS. A PPV revelou aumento significativo de 2,85% (IC95% 1,22-4,47; $p = 0,553$; I-quadrado = 0,0%), enquanto a DCF mostrou aumento significativo de 1,19 (IC95% -0,58-2,96; $p = 0,044$; I-quadrado = 59,2%) (Tabela 1, Figura 5).

Sakr et al.⁽¹²⁾ descreveram a evolução das variáveis microcirculatórias antes e depois da transfusão de eritrócitos em pacientes com perfusão capilar normal *versus* alterada na avaliação inicial. Nesse estudo, pacientes com perfusão capilar anormal na avaliação inicial tiveram aumento maior e significativo na PPV (4,5 [3,6 - 4,9] a 4,8 [3,6 - 4,9], $p < 0,05$, *versus* 5,2 [4,3 - 5,7] a 5,1 [4,4 - 5,7]; $p > 0,05$) e na DCF (2,7 [1,9 - 3,0] a 3,2 [2,7 - 3,9]; $p < 0,01$, *versus* 3,5 [3,2 - 4,5] a 3,3 [3,0 - 3,8]; $p > 0,05$) do que pacientes com microcirculação normal na avaliação inicial (Tabela 6S - Material suplementar).

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática e metanálise sugere que existem efeitos positivos das transfusões de eritrócitos nas variáveis metabólicas de oxigênio (SvO_2 e O_2ER) em pacientes com sepse e choque séptico com aparente independência

das modificações microcirculatórias. Além disso, as transfusões de eritrócitos impactaram de forma positiva na microcirculação e no consumo tissular de oxigênio, especialmente quando a microcirculação e/ou o VO_2 tissular estavam alterados na avaliação inicial. Embora as transfusões de eritrócitos aumentem globalmente o THI, não foi possível demonstrar um impacto significativo na StO_2 ou variáveis microvasculares de vasorreatividade. Em sua maioria, os artigos incluídos nesta revisão e metanálise utilizaram os níveis de Hb como gatilho para transfusão, porém é notável que os estudos que utilizaram baixo SvO_2 ou sinais de alteração da perfusão tissular como gatilho para transfusões de eritrócitos foram os que demonstraram o benefício máximo nos parâmetros metabólicos de oxigênio e fluxo sanguíneo microvascular.

Tradicionalmente os níveis de Hb têm sido propostos como gatilhos para transfusões de eritrócitos.⁽⁵⁻¹⁰⁾ Na verdade, estratégias conservadoras de transfusão se baseiam no pressuposto de que a manutenção de um nível mínimo de Hb deve assegurar um transporte adequado de oxigênio para os tecidos e, conseqüentemente, um metabolismo celular adequado. Dados oriundos de modelos experimentais em animais sugerem que uma hemodiluição extrema é bem tolerada até que as concentrações de Hb caiam a 30 ou 50g/L, quando ocorrem depressão da função ventricular esquerda e alterações isquêmicas eletrocardiográfica, respectivamente.⁽³⁴⁾ Foram obtidos resultados similares em voluntários saudáveis em repouso submetidos à hemodiluição isovolêmica até concentrações de Hb de 50g/L,⁽³⁵⁾ o que sugere boa tolerância à anemia por hemodiluição em uma ampla faixa de níveis de Hb. Entretanto, essa tolerância não é tão boa na presença de estenose coronária, com aparecimento precoce de sinais de isquemia.

A evidência clínica revelou que estratégias restritivas de transfusão podem ser tão seguras quanto práticas liberais, exceto em pacientes com isquemia miocárdica.⁽⁵⁾ Conseqüentemente, a transfusão restrita se tornou um padrão de tratamento na unidade de terapia intensiva. Entretanto, apenas o estudo *Transfusion requirements in septic shock*⁽⁹⁾ comparou estratégias restritivas com liberais de transfusões de eritrócitos em pacientes sépticos, não tendo demonstrado diferenças significantes de mortalidade no dia 90. Entretanto, foram excluídos os pacientes com transfusão prévia, o que reduz sua validade externa.⁽⁹⁾ Alternativamente, estudos observacionais a respeito das transfusões de eritrócitos em pacientes sépticos revelaram resultados contraditórios em seus desfechos clínicos.⁽³⁶⁻³⁹⁾ Contudo, não se incluíram em qualquer desses estudos desfechos de parâmetros metabólicos de oxigênio.

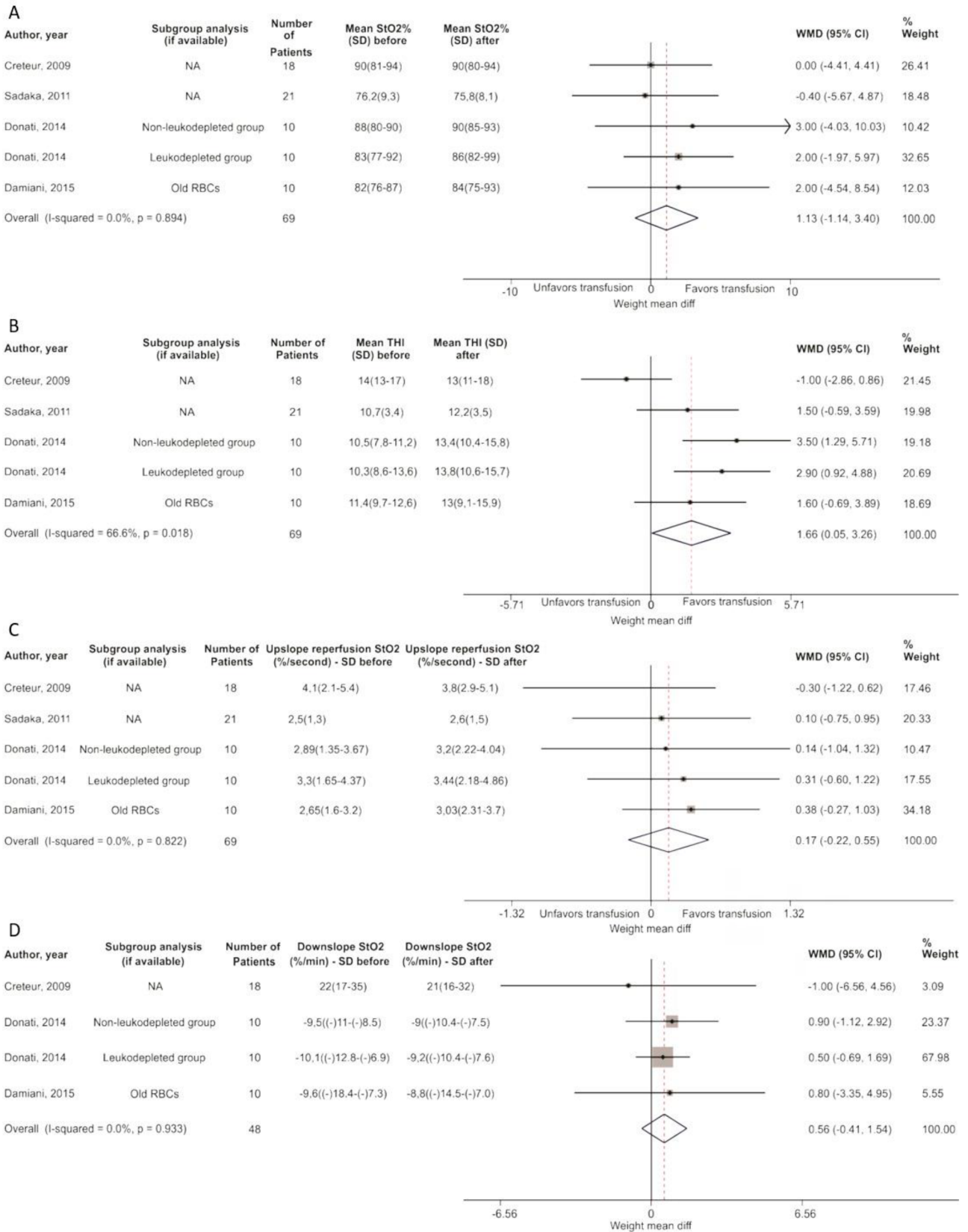


Figura 4 - Diferenças médias não padronizadas.

(A) Oxigênio em tecido tenar, (B) índice tissular de hemoglobina, (C) curva ascendente de saturação de oxigênio em tecido tenar na fase de reperfusão e (D) curva descendente de saturação de oxigênio (n = 75). StO₂ - saturação de oxigênio em tecido tenar; DP - desvio-padrão; DMP - diferença média ponderada; IC95% - intervalo de confiança de 95%; THI - índice tissular de hemoglobina.

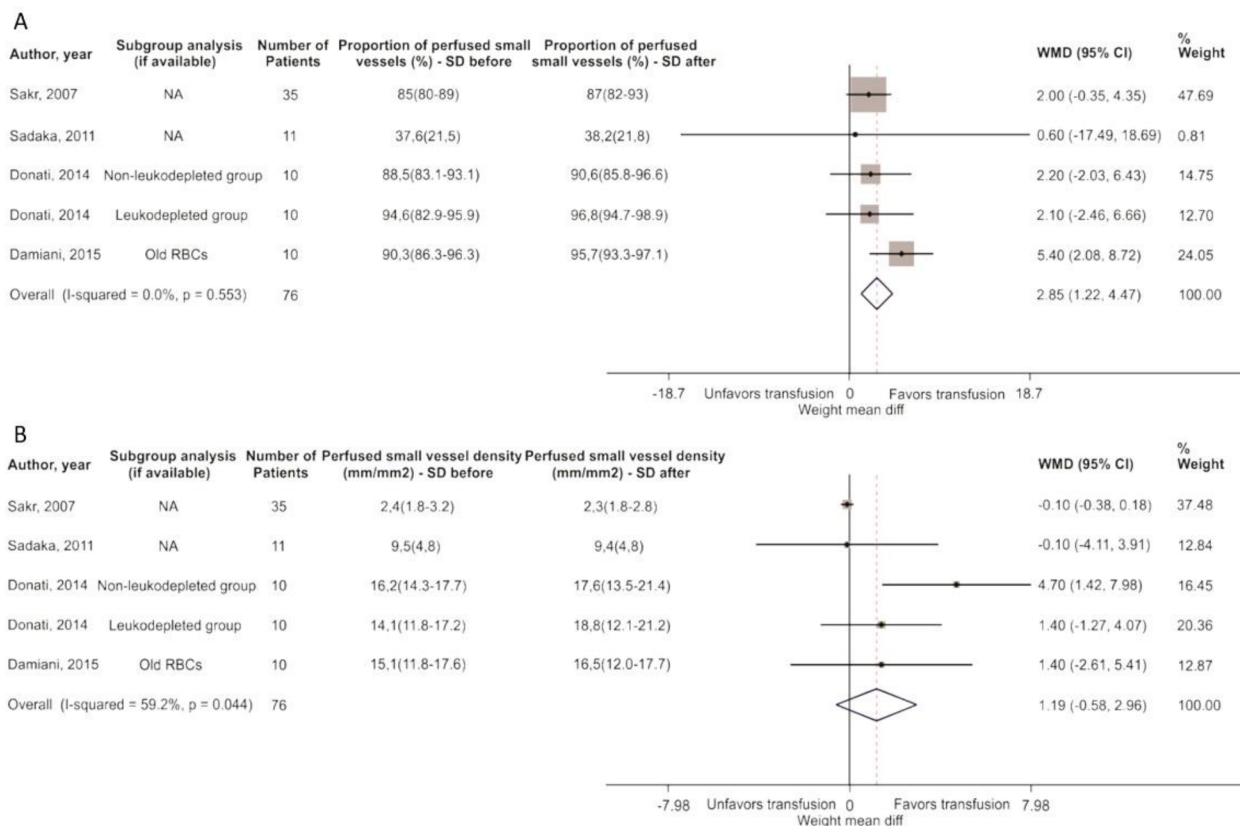


Figura 5 - Diferenças médias não padronizadas.

(A) Proporção de pequenos vasos perfundidos (%) e (B) densidade de pequenos vasos perfundidos (mm/mm²). DP - desvio padrão; DMP - diferença média ponderada; IC95% - intervalo de confiança de 95%.

O gatilho das transfusões de eritrócitos com base nos níveis de Hb pode ser arduo, já que o fornecimento de oxigênio deve ser adaptado segundo o estado metabólico e a condição clínica.⁽¹⁴⁾ Na verdade, as transfusões realizadas no estudo TRISS⁽⁹⁾ e em outros estudos de coorte⁽³⁶⁻³⁸⁾ foram principalmente desencadeadas pelos níveis de Hb e não se restringiram aos estágios iniciais da ressuscitação, o que provavelmente prejudicou qualquer benefício potencial das transfusões de eritrócitos. Nossos resultados sugerem que transfusões de eritrócitos podem ser favoráveis quando existe alteração prévia dos parâmetros metabólicos de oxigênio. Lamentavelmente, os dados de nossa metanálise não puderam esclarecer se pacientes com melhoras nas variáveis de oxigênio teriam eventualmente obtido algum benefício em termos de desfecho.

Estudos iniciais sugerem que as transfusões de sangue aumentam o fornecimento de oxigênio aos tecidos em pacientes sépticos.^(24,40) Entretanto, artigos subsequentes não conseguiram demonstrar aumentos significantes em SvO₂ após transfusões de eritrócitos.^(30,41-44) Não obstante, as transfusões de sangue são recomendadas como

intervenção terapêutica para aumentar SvO₂ quando outras estratégias não conseguem fazê-lo.⁽⁴⁵⁾ Pacotes de ressuscitação incorporados aos protocolos de tratamento precoce direcionado por objetivos (EGDT) incluem transfusões de eritrócitos como intervenção terapêutica, com alvo de obter SvO₂ > 70%. Enquanto estudo inicial de EGDT demonstrou impacto favorável nas taxas de mortalidade,⁽¹⁵⁾ outros estudos, mais tarde, não puderam demonstrar qualquer benefício significativo.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Entretanto, as taxas de transfusões de eritrócitos nesses estudos foram relativamente baixas: 8,8% *versus* 3,8% para EDGT *versus* controle no estudo ProMISE,⁽¹⁶⁾ 13,6% *versus* 7,0% para EDGT *versus* controle no estudo ARISE,⁽¹⁷⁾ e 14,4% *versus* 7,5% para EDGT *versus* controle no estudo ProCESS.⁽¹⁸⁾ Mais ainda, a SvO₂ relatada na avaliação inicial nos grupos EGDT foi de 70%, 73% e 71% respectivamente nos estudos ProMISE, ARISE e ProCESS.⁽⁴⁶⁾ Mesmo quando se consideram fases muito precoces do choque séptico, esses poucos últimos estudos clínicos não conseguiram identificar pacientes com potencial benefício de limites mais altos para transfusão.

Embora os níveis de hematócrito possam afetar positivamente o transporte de oxigênio (DO_2) em um nível macrocirculatório, isto é, melhorando as variáveis SvO_2 e O_2ER (DO_2), ainda não se esclareceu como um aumento do hematócrito pode influenciar no DO_2 microcirculatório.⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ Alguns autores sugeriram que a estagnação microcirculatória e o comprometimento de DO_2 para os tecidos poderiam relacionar-se de forma próxima com variações do hematócrito, formulando a teoria de que a hemodiluição normovolêmica pode melhorar a microcirculação e o DO_2 ,^(47,50) enquanto outros sugeriram que são limitados os efeitos do hematócrito na microcirculação.⁽⁵¹⁾ Não obstante, recentes observações em choque séptico experimental demonstraram íntimo relacionamento entre a distribuição do fluxo sanguíneo microvascular nos vilos jejunais e variações dinâmicas no O_2ER mesentérico, sugerindo uma conexão próxima entre a distribuição do fluxo sanguíneo microvascular e a oxigenação tissular durante os estágios iniciais do choque séptico.⁽⁵²⁾ Acrescente-se que outras observações sugerem que as transfusões de eritrócitos têm impacto positivo na proporção lactato/piruvato em pacientes sépticos.⁽⁵³⁾

As transfusões de eritrócitos melhoraram de forma global a microcirculação por aumento do fluxo sanguíneo convectivo. É interessante que esse efeito tenha sido mais evidente quando a perfusão microcirculatória inicial estava mais alterada.⁽¹²⁾ Coerentemente, o consumo tissular de oxigênio melhorou após transfusões de eritrócitos apenas nos pacientes com baixo $NIRS-VO_2$ ou reatividade microvascular alterada na avaliação inicial.^(11,13) Contudo, são escassos dados referentes a variáveis de oxigênio tissular após transfusões de eritrócitos, e as conclusões se baseiam em um número limitado de pacientes incluídos.

Finalmente, alguns estudos investigaram os efeitos das transfusões de eritrócitos segundo o armazenamento e a redução de leucócitos. Embora, em geral, não se tenham observado diferenças na perfusão microvascular entre transfusões de eritrócitos com e sem depleção de leucócitos, o índice de fluxo microvascular e a velocidade de fluxo mostraram alguma superioridade nos casos com unidades com depleção de leucócitos, sugerindo possível efeito benéfico dessa modalidade no fluxo convectivo na microcirculação. Uma análise secundária desse estudo⁽³³⁾ descreveu como a transfusão de eritrócitos frescos em comparação a estocados teve impacto positivo e significativo nos parâmetros microcirculatórios derivados de $NIRS$ em pacientes sépticos. Entretanto, nem eritrócitos frescos nem estocados promoveram melhora da microcirculação sublingual após a transfusão.⁽³³⁾

Nossa revisão sistemática e metanálise tem importantes limitações. Primeiramente, não tivemos acesso aos dados brutos originais, de forma que esta metanálise se reportou a cada um dos artigos incluídos na análise. Consequentemente, não foi possível a reorganização dos pacientes em subgrupos mais biologicamente plausíveis. Em segundo lugar, nosso estudo teve o mesmo “risco basal”, já que a análise combinada da pesquisa, na qual pacientes com diferentes riscos podem ter desempenho diferente quando expostos à mesma intervenção. Em nosso caso, é impossível determinar se as transfusões de eritrócitos poderiam ter benefícios melhores, já que as características iniciais de sepse e choque séptico diferiram amplamente entre os estudos. Contudo, a maioria dos estudos concordou que quanto mais alterado o fluxo sanguíneo microcirculatório e mais baixos os níveis de $NIRS-VO_2$, maiores os benefícios das transfusões de eritrócitos. Em terceiro lugar, nossas conclusões baseiam-se inteiramente em estudos com heterogeneidade considerável, nos quais se pressupôs que os eritrócitos seriam benéficos. Em quarto lugar, mesmo que nossos dados sugiram um potencial benefício biológico mediado pelas transfusões de eritrócitos, eles não dão suporte à ideia de que a melhora dos parâmetros metabólicos de oxigênio ou o fluxo microcirculatório convectivo possam modificar os desfechos clínicos no choque séptico.

CONCLUSÃO

A transfusões de eritrócitos parecem melhorar o metabolismo sistêmico de oxigênio em pacientes com sepse e choque séptico, com aparente independência das variações no débito cardíaco. As transfusões de eritrócitos aparentemente melhoram alguns parâmetros de oxigenação tissular e microcirculação, particularmente em pacientes com anormalidades iniciais. São necessários mais estudos para avaliar seu impacto clínico e individualizar as decisões relativas à transfusão.

DISPONIBILIDADE DE DADOS E MATERIAIS

O conjunto de dados que dá suporte às conclusões deste artigo está incluído neste manuscrito (e em seus arquivos adicionais).

FINANCIAMENTO

O presente estudo foi financiado pelo Centro de Investigação Clínica do *Hospital Fundación Valle del Lili* (Cali, Colômbia). Esta instituição não tomou parte na concepção, no delineamento, no processo de coleta de dados e nem na redação do manuscrito final.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MC Arango-Granados participou da concepção do estudo, realizou a pesquisa, elaborou o banco de dados e redigiu o artigo. M Umaña concebeu o estudo e participou de seu desenho. AI Sánchez realizou a análise estatística e participou da coordenação do estudo. AF García, GA Ospina-Tascón e M Granados participaram da concepção e coordenação do estudo. GA Ospina-Tascón contribuiu significativamente para a redação do artigo. Todos os autores auxiliaram na redação do trabalho ou revisaram

criticamente o conteúdo, leram e aprovaram o manuscrito final. Finalmente, todos os autores são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo que as questões relacionadas à exatidão ou integridade de qualquer parte sejam investigadas e resolvidas de forma apropriada.

AGRADECIMENTOS

Aos membros do Centro de Investigação Clínica do *Hospital Fundación Valle del Lili* (Cali, Colômbia), que apoiaram, revisaram e deram valiosas sugestões para o manuscrito.

ABSTRACT

Red blood cell transfusion is thought to improve cell respiration during septic shock. Nevertheless, its acute impact on oxygen transport and metabolism in this condition remains highly debatable. The objective of this study was to evaluate the impact of red blood cell transfusion on microcirculation and oxygen metabolism in patients with sepsis and septic shock. We conducted a search in the MEDLINE®, Elsevier and Scopus databases. We included studies conducted in adult humans with sepsis and septic shock. A systematic review and meta-analysis were performed using the DerSimonian and Laird random-effects model. A p value < 0.05 was considered significant. Nineteen manuscripts with 428 patients were included in the analysis. Red blood cell transfusions were associated with an increase in the pooled mean venous oxygen saturation of 3.7% ($p < 0.001$), a decrease in oxygen extraction ratio of -6.98 ($p < 0.001$) and had no significant effect on the cardiac index (0.02L/minute; $p = 0.96$). Similar results were obtained in studies including simultaneous measurements of

venous oxygen saturation, oxygen extraction ratio, and cardiac index. Red blood cell transfusions led to a significant increase in the proportion of perfused small vessels (2.85%; $p = 0.553$), while tissue oxygenation parameters revealed a significant increase in the tissue hemoglobin index (1.66; $p = 0.018$). Individual studies reported significant improvements in tissue oxygenation and sublingual microcirculatory parameters in patients with deranged microcirculation at baseline. Red blood cell transfusions seemed to improve systemic oxygen metabolism with apparent independence from cardiac index variations. Some beneficial effects have been observed for tissue oxygenation and microcirculation parameters, particularly in patients with more severe alterations at baseline. More studies are necessary to evaluate their clinical impact and to individualize transfusion decisions.

Keywords: Sepsis; Shock, septic; Erythrocyte transfusion; Oxygenation; Oxygen consumption; Microcirculation; Spectroscopy, near-infrared

REFERÊNCIAS

- Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1993;21(6):860-6.
- Hébert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1618-23.
- Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(13):1317-26.
- Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996;348(9034):1055-60.
- Hébert PC, Wells G, Blajichman 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.
- Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion*. 1999;39(10):1070-7.
- Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(14):1559-67.
- Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, Nemo G, Dragert K, Beaupre L, Hildebrand K, Macaulay W, Lewis C, Cook DR, Dobbin G, Zakriya KJ, Apple FS, Horney RA, Magaziner J; FOCUS Investigators. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2453-62.
- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, Nebrich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JR, Nielsen JS, Oldner A, Pettilä V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L, Thornberg KJ, Hjortrup PB, Müller RG, Møller MH, Steensen M, Tjäder I, Kilsand K, Odeberg-Wernerman S, Sjøbø B, Bundgaard H, Thyø MA, Lodahl D, Mærkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381-91.

10. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(1):11-21.
11. Sadaka F, Aggu-Sher R, Krause K, O'Brien J, Armbrecht ES, Taylor RW. The effect of red blood cell transfusion on tissue oxygenation and microcirculation in severe septic patients. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):46.
12. Sakr Y, Chierigo M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois MJ, Koch M, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35(7):1639-44.
13. Creteur J, Neves AP, Vincent JL. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Crit Care.* 2009;13 Suppl 5:S11.
14. Mazza BF, Freitas FG, Barros MM, Azevedo LC, Machado FR. Blood transfusions in septic shock: is 7.0 g/dL really the appropriate threshold? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(1):36-43.
15. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
16. Mouncey PR, Power GS, Coats TJ. Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med.* 2015;373(6):577-8.
17. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-506.
18. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-93.
19. Vincent JL, Jaschinski U, Wittebole X, Lefrant JY, Jakob SM, Almekhlafi GA, Pellis T, Tripathy S, Rubatto Birri PN, Sakr Y; ICON Investigators. Worldwide audit of blood transfusion practice in critically ill patients. *Crit Care.* 2018;22(1):102.
20. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet 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.
21. Higgins J, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
23. Sauer A, Moore EE, Crebs JL, Maier RV, Hoyt DB, Shackford SR. Evidence level of individual studies: a proposed framework for surgical research. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(6):1484-90.
24. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaringa AJ, Carlson RW. The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(5):873-8.
25. Silverman HJ, Tuma P. Gastric tonometry in patients with sepsis. Effects of dobutamine infusions and packed red blood cell transfusions. *Chest.* 1992;102(1):184-8.
26. Sadaka F, Trottier S, Tannehill D, Donnelly PL, Griffin MT, Bunaye Z, et al. Transfusion of red blood cells is associated with improved central venous oxygen saturation but not mortality in septic shock patients. *J Clin Med Res.* 2014;6(6):422-8.
27. Mark DG, Morehouse JW, Hung YY, Kene MV, Elms AR, Liu V, et al. In-hospital mortality following treatment with red blood cell transfusion or inotropic therapy during early goal-directed therapy for septic shock: a retrospective propensity-adjusted analysis. *Crit Care.* 2014;18(5):496.
28. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care.* 2001;5(6):362-7.
29. Donati A, Damiani E, Luchetti M, Domizi R, Scorcella C, Carsetti A, et al. Microcirculatory effects of the transfusion of leukodepleted or non-leukodepleted red blood cells in patients with sepsis: a pilot study. *Crit Care.* 2014;18(1):R33.
30. Steffes CP, Bender JS, Levison MA. Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. *Crit Care Med.* 1991;19(4):512-7.
31. Ronco JJ, Phang PT, Walley KR, Wiggs B, Fenwick JC, Russell JA. Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(6):1267-73.
32. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA.* 1993;269(23):3024-9.
33. Damiani E, Adrario E, Luchetti MM, Scorcella C, Carsetti A, Mininno N, et al. Plasma free hemoglobin and microcirculatory response to fresh or old blood transfusions in sepsis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0122655.
34. Wilkerson DK, Rosen AL, Sehgal LR, Gould SA, Sehgal HL, Moss GS. Limits of cardiac compensation in anemic baboons. *Surgery.* 1988;103(6):665-70.
35. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Kelley S, Viele M, et al. Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology.* 2000;93(4):1004-10.
36. Perner A, Smith SH, Carlsen S, Holst LB. Red blood cell transfusion during septic shock in the ICU. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(6):718-23.
37. Rosland RG, Hagen MU, Haase N, Holst LB, Plambech M, Madsen KR, et al. Red blood cell transfusion in septic shock - clinical characteristics and outcome of unselected patients in a prospective, multicentre cohort. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:14.
38. Parsons EC, Hough CL, Seymour CW, Cooke CR, Rubenfeld GD, Watkins TR; NHLBI ARDS Network. Red blood cell transfusion and outcomes in patients with acute lung injury, sepsis and shock. *Crit Care.* 2011;15(5):R221.
39. Park DW, Chun BC, Kwon SS, Yoon YK, Choi WS, Sohn JW, et al. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3140-5.
40. Ronco JJ, Montaner JS, Fenwick JC, Ruedy J, Russell JA. Pathologic dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in acute respiratory failure secondary to AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest.* 1990;98(6):1463-6.
41. Conrad SA, Dietrich KA, Hebert CA, Romero MD. Effect of red cell transfusion on oxygen consumption following fluid resuscitation in septic shock. *Circ Shock.* 1990;31(4):419-29.
42. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodríguez-Díaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med.* 1993;21(9):1312-8.
43. Gramm J, Smith S, Gamelli RL, Dries DJ. Effect of transfusion on oxygen transport in critically ill patients. *Shock.* 1996;5(3):190-3.
44. Mazza BF, Machado FR, Mazza DD, Hassmann V. Evaluation of blood transfusion effects on mixed venous oxygen saturation and lactate levels in patients with SIRS/sepsis. *Clinics (Sao Paulo).* 2005;60(4):311-6.
45. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327.
46. De Backer D, Vincent JL. Early goal-directed therapy: do we have a definitive answer? *Intensive Care Med.* 2016;42(6):1048-50.
47. Messmer K, Lewis DH, Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Mandler N, Holper K. Acute normovolemic hemodilution. Changes of central hemodynamics and microcirculatory flow in skeletal muscle. *Eur Surg Res.* 1972;4(1):55-70.

48. Messmer K, Kreimeier U, Intaglietta M. Present state of intentional hemodilution. *Eur Surg Res.* 1986;18(3-4):254-63.
49. Messmer KF. Acceptable hematocrit levels in surgical patients. *World J Surg.* 1987;11(1):41-6.
50. Mirhashemi S, Messmer K, Intaglietta M. Tissue perfusion during normovolemic hemodilution investigated by a hydraulic model of the cardiovascular system. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1987;6(2):123-36.
51. Sarelius IH. Microcirculation in striated muscle after acute reduction in systemic hematocrit. *Respir Physiol.* 1989;78(1):7-17.
52. Ospina-Tascón GA, García Marin AF, Echeverri GJ, Bermudez WF, Madriñán-Navía H, Valencia JD, et al. Effects of dobutamine on intestinal microvascular blood flow heterogeneity and O₂ extraction during septic shock. *J Appl Physiol* (1985). 2017;122(6):1406-17.
53. Kopterides P, Theodorakopoulou M, Nikitas N, Ilias I, Vassiliadi DA, Orfanos SE, et al. Red blood cell transfusion affects microdialysis-assessed interstitial lactate/pyruvate ratio in critically ill patients with late sepsis. *Intensive Care Med.* 2012;38(11):1843-50.