

# “Curbing Inflammation” e hemorragia por trauma: uma revisão

## *Curbing Inflammation in hemorrhagic trauma: a review*

MAURICIO GODINHO<sup>1</sup>; PEDRO PADIM<sup>1</sup>; PAULO ROBERTO B. EVORA<sup>1</sup>; SANDRO SCARPELINI<sup>1</sup>

### R E S U M O

O Trauma é uma das principais causas de morte até 40 anos de idade em todo o mundo e, portanto, um significativo problema de saúde. Esta doença é ainda responsável por quase um terço dos anos perdidos de vida produtiva até os 65 anos de idade e esta associada com infecção, choque hemorrágico, síndrome de reperfusão e inflamação. O controle da hemorragia, coagulopatia, utilização dos produtos derivados do sangue, equilibrando hipo e hiperperusão, e reanimação hemostática melhoraram a sobrevivência em casos de trauma com hemorragia volumosa. Esta revisão discute a inflamação no contexto de choque hemorrágico associado ao trauma. Quando considerados os efeitos imunomoduladores conhecidos da lesão traumática e transfusão de sangue alogênico em relação aos doentes, é surpreendente que tão poucos estudos avaliaram os seus efeitos combinados sobre a função imunológica. Discutimos também os benefícios relativos de reduzir a inflamação ao invés de tentar impedi-la.

**Descritores:** Ferimentos e Traumatismos. Traumatologia. Lesões Múltiplas. Transfusão de Sangue. Mediadores da Inflamação. Imunomoduladores.

### INTRODUÇÃO

O trauma é a principal causa de morte, antes dos 40 anos de idade e torna-se um dos maiores problemas de saúde pública. Até os 65 anos de idade, o trauma é responsável por aproximadamente um terço dos prejuízos por invalidez, mensurados em anos de vida produtiva<sup>1</sup>. Atualmente, a eficácia na manutenção da vida em pacientes politraumatizados leva a uma síndrome conhecida como MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*), que está associada à infecção, choque hemorrágico, síndrome de reperfusão e uma resposta inflamatória<sup>2</sup>. O controle da hemorragia, da coagulopatia, a utilização adequada de produtos sanguíneos, o balanço da hipo/hiperperusão, e a ressuscitação hemostática melhoram a sobrevivência no trauma de sangramento maciço<sup>3</sup>. Mesmo assim, muitos dos sobreviventes sofrem com a sepse e com a disfunção de órgãos, estas causadas pela resposta sistêmica ao trauma, bem como, ao seu tratamento<sup>4</sup>.

Essa revisão pretende apresentar conceitos sobre o processo inflamatório que ocorre no choque hemorrágico associado ao trauma. A edição especial do *International Journal of Inflammation – “Curbing Inflammation 2013”* e a revisão sobre imunomodulação na transfusão de pacientes traumatizados, realizada por Jackman<sup>5</sup>, motivou a redação do presente trabalho. Considerando o conhecimento atual sobre os efeitos imunomoduladores dos eventos traumáticos e da transfusão alogênica de sangue, é surpreendente o número tão

reduzido de trabalhos que investigam a população frequentemente afetada pelo efeito combinado destes fatores. Além disso, no contexto do trauma, conter o processo inflamatório sobrepõe-se à própria prevenção do MODS, o que justifica nosso exercício especulativo.

#### Definições das síndromes de reação inflamatória

A resposta inflamatória exacerbada é regulada por um mecanismo anti-inflamatório rápido com proteínas de fase aguda; este é conhecido como CARS (*Compensatory anti-inflammatory response syndrome*). A elevação destas proteínas de fase aguda é inespecífica e acontece como resposta à infecção, à inflamação e ao dano tecidual, sendo que sua função primária é reestabelecer a homeostase e aumentar as chances de sobrevivência<sup>6,7</sup>.

Essa resposta anti-inflamatória resulta em imunossupressão da qual, de acordo com a sua magnitude, derivam condições sépticas mórbidas. SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) e CARS ocorrem concomitantemente em uma síndrome de resposta paradoxal, conhecida como reação antagonista mista (*Mixed Antagonistic Reaction*) que contribui para ocorrência de infecção, sepse e de MODS, que é uma condição progressiva, porém potencialmente reversível, que envolve a disfunção fisiológica de dois ou mais órgãos ou sistemas. O diagnóstico de MODS é baseado na sua gravidade, avaliada por diversos índices de disfunção cardiovascular, respiratória, renal e hepática. O índice mais utilizado para estimar a

1. Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

disfunção orgânica são o *MODS Score* e o *Sequential Organ Failure Assessment*.

Ciesla *et al.*<sup>8</sup> reconhecem, ainda, outra condição denominada *post-injury MODS* – uma desordem inflamatória que atinge perto de 25% dos pacientes com lesão traumática extensa. A MODS possui uma etiologia complexa, dependendo de fatores tanto individuais específicos quanto de fatores ligados ao tratamento proposto àquele paciente<sup>9</sup>.

A perda da hemostasia endógena ocorre precocemente após o evento traumático. Esta condição vem sendo chamada ATC (*Acute Traumatic Coagulopathy*). Quase um terço de todos os pacientes com trauma grave admitido nas unidades de emergência com algum grau de coagulopatia e estão singularmente sujeitos à MODS, infecção e morte<sup>10</sup>. A ATC é uma doença de origem multifatorial, induzida por choque hemorrágico, dano tecidual relacionado à formação de complexos trombínicos, anticoagulação e fibrinólise por ativação da trombosmodulina<sup>11</sup>.

A transfusão de sangue alogênica predispõe a uma maior resposta inflamatória, assim como as infecções pós-traumáticas, isto é, possivelmente, consequência de leucócitos e mediadores inflamatórios presentes no sangue alogênico, bem como, da imunossupressão causada pelo choque hemorrágico<sup>12</sup>. Wafaisade *et al.*<sup>13</sup> encontraram uma relação duas vezes maior entre transfusão volumosa e risco de infecção na medida em que mais de dez bolsas de sangue são transfundidas. A associação fisiopatológica entre choque hemorrágico, coagulação, e inflamação está esquematizada na figura 1.

O trauma grave e o choque hemorrágico ativam a resposta imune do corpo, levando à SIRS, MODS e óbito. Um das teorias aceitas, a teoria da dupla-onda<sup>14</sup> – "*two-hit theory*" – (Figura 2), sugere que um trauma extenso ative e desencadeie a resposta imune do paciente – a primeira onda – deixando-o susceptível a uma segunda onda que leva o organismo à resposta inflamatória descontrolada secundária à hemorragias tardias, hipóxia, isquemia/reperfusão, ressuscitação com transfusão volumosa, intervenção cirúrgica, infecção, e subsequentemente a MODS. De acordo com esta teoria, a oportunidade de se conter a inflamação e evitar a segunda onda consiste em intervir ativamente já na primeira etapa do processo.

### Biomarcadores

A ativação da resposta inflamatória e o risco subsequente de sepse e disfunção orgânica são dependentes de fatores individuais, bem como, da magnitude do trauma. O déficit de base (DB) encontra-se precocemente nas vítimas de trauma com má perfusão e é preditor de mortalidade, a despeito de qualquer disfunção dos órgãos<sup>15</sup>. Mutschler *et al.* demonstraram a importância do DB na classificação do choque hemorrágico e na identificação de pacientes indicados para receber transfusão sanguínea precoce<sup>16</sup>.

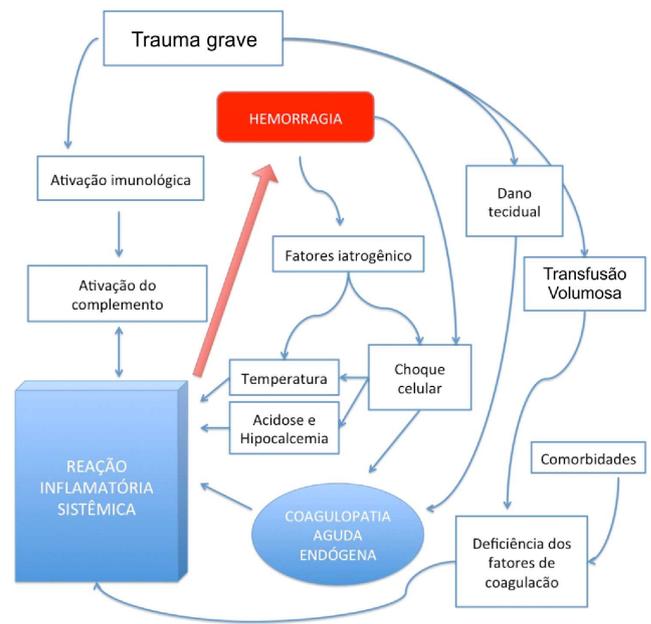


Figura 1 - Associação fisiopatológica entre choque hemorrágico, trauma e inflamação.

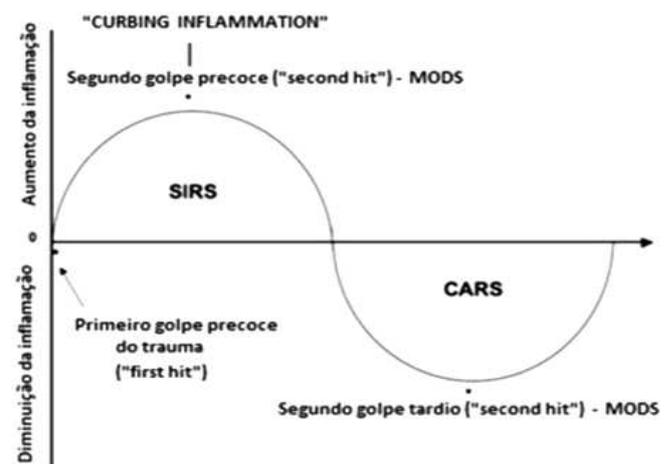


Figura 2 - Teoria - "two-hit" (adaptado de Sailhamer, 2008)<sup>14</sup>.

Namas *et al.* defendem que a concentração de marcadores inflamatórios difere mesmo em pacientes com mecanismo de trauma ou lesões parecidas<sup>17</sup>, sugerindo relevância na identificação de pacientes mais propensos às condições inflamatórias e infecciosas. Eles concluíram que os biomarcadores inflamatórios envolvidos nas primeiras 24 horas do evento traumático são as interleucinas IL-7, IL-4, IL-2, IL-5, IL-13 e IL-1 $\beta$ . Em comparação com pacientes que não desenvolveram infecção, estes marcadores permaneceram elevados durante os primeiros sete dias.

Gouel-Cheron *et al.* demonstraram que IL-6 e HLA-DR, quando medidos precocemente<sup>18</sup>, são preditores significativos de sepse. Um declínio na expressão do HLA-DR na superfície do monócito é um marcador importante

de diminuição ou até mesmo inativação da produção monocitária de citocinas inflamatórias. O papel das citocinas na fisiopatologia da resposta ao dano tecidual por trauma, e muitos dos marcadores inflamatórios, emergiram como possíveis fatores prognósticos.

### Fisiopatologia

Uma lesão grave induz a resposta inflamatória seguida por outra anti-inflamatória (CARS), a qual provoca um estado de imunodepressão transitório. Acredita-se que este período de imunossupressão esteja diretamente ligado às infecções nosocomiais que acometem os doentes reanimados com sucesso.

A reação inflamatória pós-traumática envolve a interação entre o sistema hemostático e a resposta neuroendócrina secundária aos danos causados tanto por hipoperfusão quanto reperfusão. O endotélio vascular ativado pela exposição às citocinas inflamatórias se torna permeável, permitindo a passagem dos mediadores de lesão tecidual para o espaço intersticial. A resposta inflamatória ao trauma grave associa-se com uma redução da capacidade de controlar infecções, com sepse, provocando uma atividade inflamatória ainda mais exacerbada.

O endotélio vascular é um dos protagonistas na fisiopatologia do ATC. O dano tecidual e endotelial, especialmente na área da lesão traumática, desencadeia o processo de coagulação após exposição ao colágeno tipo III subendotelial e à tromboplastina. Eles se ligam à plaquetas, fator de Von Willebrand, e fator VIIa. Por fim, o complexo tromboplastina-Fator VIIa ativa proteínas de coagulação do plasma, o que resulta na formação de trombina e fibrina<sup>10</sup>.

A ativação das proteínas de coagulação gera inflamação por meio dos receptores de superfície da membrana celular. A degradação de plaquetas libera lisofosfolípidos que potencializam a resposta imunológica através da ativação neutrofilica e também aumento da adesão endotelial. Ainda, os monócitos expressam fator tecidual que pode produzir adesão plaquetária. A ativação de trombomodulina-proteína C endotelial e a ligação da proteína S com a proteína do complemento C4b pode acarretar mudanças nas vias de anticoagulação<sup>10</sup>.

Permanece incerto o motivo porque somente alguns pacientes politraumatizados, mesmo com mecanismo de trauma e características demográficas semelhantes, desenvolvem uma reação inflamatória exacerbada. Tal resposta exacerbada resulta numa lesão secundária conhecida como "segunda onda", que torna os pacientes mais suscetíveis à infecção<sup>17</sup>.

### "Curbing Inflammation" e choque hemorrágico

A mortalidade associada ao trauma vem reduzindo nas últimas décadas graças às melhorias em atendimento pré-hospitalar, uso das técnicas de controle de danos, ressuscitação volêmica, diagnóstico e tratamento da coagulopatia associada ao trauma. As estratégias empre-

gadas, durante e após a fase inicial da ressuscitação, visam à prevenção do MODS através da regulação da resposta inflamatória e do estímulo imunológico.

### Imunomodulação

Várias são as tentativas de reduzir, conter, ou até evitar a resposta inflamatória exacerbada. Estratégias incluindo ativação neutrofilica, uso de antioxidantes na atenuação de danos oxidativos e hidrocortisona não demonstraram resultados significativos. Várias medidas imunomoduladoras, tais como o uso de imunoglobulinas e interferon, têm se mostrado positivas no controle de parâmetros que indicam inflamação. Entretanto, elas não alteraram incidência de infecção ou taxa de mortalidade. A administração de imunoglobulinas pode eventualmente normalizar as concentrações de IgG que estão depletadas após o evento traumático e, com isso, produzir melhora na apresentação de antígenos pelo hospedeiro. Douzinas *et al.* realizaram um estudo experimental prospectivo, randomizado, duplo-cego, e propuseram o uso intravenoso de imunoglobulinas como profilaxia para infecção e sepse depois de agressões traumáticas<sup>19</sup>. Não foi observada redução da mortalidade, porém houve um decréscimo na incidência de pneumonia, especialmente em associação com terapia antimicrobiana. Glinz *et al.* realizaram estudo semelhante e observaram redução na ocorrência de pneumonia em pacientes hospitalizados por trauma, porém não verificaram diminuição da ocorrência de sepse<sup>20</sup>.

A resposta inflamatória pós-traumática parece estar associada à diminuição da capacidade de apresentação de antígenos e também à disfunção dos macrófagos. A supressão da função macrófagica pela redução da expressão de HLA-DR relaciona-se ao aumento da mortalidade no trauma grave. Por outro lado, IFN- $\gamma$  é uma citocina com vários efeitos positivos, incluindo *up-regulation* de monócitos classe II e HLA-DR, e a produção de vários mediadores inflamatórios. IFN- $\gamma$  também recrudescer a apresentação de antígenos para os linfócitos por meio da indução da expressão do HLA-DR nos monócitos, estes relacionados à redução da infecção e da taxa de mortalidade<sup>21</sup>. Portanto, a fim de reverter a perniciosa supressão da imunidade adaptativa, parece apropriado restaurar as vias IFN- $\gamma$ -dependente através da reposição exógena deste produto<sup>22</sup>.

### Imunonutrição

Imunonutrição se refere à adição específica de nutrientes na terapia especializada (enteral, parenteral, ou ambas) a fim de impulsionar a função imunológica, reduzir inflamação e complicação associadas à sepse. O stress posterior ao trauma e o tratamento relativo à reação hiperinflamatória geram gasto energético exagerado, catabolismo e frequentemente um balanço proteico negativo. A perda de albumina e pré-albumina, a liberação de algumas citocinas e o aumento das proteínas de fase aguda relacionam-se com a fase inflamatória, que é seguida

por uma resposta anti-inflamatória e uma "paralização" da imunidade. A terapia nutricional deve ser introduzida precocemente, pelo menos dentro das primeiras 48 horas após o trauma, preferencialmente antes de se completar 24 horas, caso o paciente esteja hemodinamicamente estável, ou até mesmo em conjunto com a administração de drogas vasoativas.

O uso de imunonutrientes parece beneficiar a maioria dos pacientes gravemente debilitados. Os componentes mais utilizados são glutamina, arginina, nucleotídeos, e ácidos graxos ômega-3. Glutamina é largamente utilizada especificamente porque ela previne translocação bacteriana. Todavia, Heyland *et al.* publicaram, em 2013, um estudo multicêntrico randomizado concluindo que a introdução precoce de glutamina em pacientes com disfunção de órgãos e criticamente doentes aumenta mortalidade<sup>23</sup>. Por isso, apesar das evidências sobre a importância da terapia nutricional na proteção do paciente gravemente agredido, mais estudos são necessários para verificar sua eficácia.

### Antioxidantes

Evidências experimentais sugerem que a reposição dos antioxidantes rapidamente consumidos nos pacientes criticamente debilitados diminui tempo de internação, mortalidade global, e risco de falência dos órgãos (especialmente de SARA – síndrome da angústia respiratória do adulto)<sup>24</sup>. Grandes doses de vitamina C podem diminuir sangramento microvascular e necessidade volêmica após lesão por queimadura<sup>25</sup>. Ademais, sabe-se que plasma liofilizado reconstituído com vitamina C e água é melhor do que plasma fresco para controle hemorrágico, para supressão da disfunção inflamatória e para capacidade antioxidante nos modelos suínos com lesões múltiplas complexas<sup>26,27</sup>. Não é claro, contudo, se antioxidantes genéricos ou combinações específicas desses agentes são recomendados para conter o processo inflamatório no trauma.

### Acetilação

A acetilação é um método para modulação da resposta imunológica em humanos e animais consequente ao trauma/hemorragia e à segunda onda inflamatória. O grupo de pesquisa Sailhamer<sup>28-30</sup> sugeriu que as hemorragias induzem o desequilíbrio na razão HAT/HDAC (histona acetiltransferase/histona de acetilase). Desse modo, a correção deste desequilíbrio da primeira onda com administração de HDACI (inibidores da histona deacetilase) poderia melhorar a sobrevida. Os agentes testados foram SAHA (ácido hidroxâmico suberoilânilida, inibidor da HDAC) e garcinol (inibidor da HAT).

### Outras medidas

As medidas descritas acima estão longe de serem completamente eficazes. Os estudos e a prática clínica deixaram claro que a resposta inflamatória está presente em todos os pacientes que sofrem trauma. Contudo, a

responsividade às terapias anti-inflamatórias é, inexoravelmente, individual.

### Controle da coagulação

O ensaio clínico CRASH 2, publicado em 2010, mostrou que o ácido tranexâmico (ATX) reduz significativamente a mortalidade dos pacientes que sangram quando administrado dentro das primeiras três horas após o evento traumático<sup>31</sup>. ATX é um antifibrinolítico similar a lisina; ele interfere na ligação plasminogênio-fibrina, que é necessária para ativação da plasmina. A quebra da fibrina pela ação da plasmina é a base da fibrinólise. Inibir a degradação de fibrina pode aumentar a sobrevida por melhorar a estabilidade do coágulo e por limitar a resposta inflamatória secundária aos produtos da degradação da fibrina<sup>32</sup>. Cole *et al.* num estudo prospectivo com ATX, encontraram relação entre a droga e a redução das taxas de falência de múltiplos órgãos em pacientes admitidos com choque hemorrágico<sup>33</sup>. Restringindo a conversão de plasminogênio em plasmina, o ATX pode modular inflamação plasmina-mediada, neurotoxicidade, e fibrinólise<sup>34</sup>. A interação entre o processo de coagulação e as diversas vias imunológicas faz com que a plasmina seja um alvo bastante apelativo no tratamento da ATC.

Uma alternativa para detecção precoce da ATC e da necessidade de produtos sanguíneos é o uso de métodos viscoelásticos. Em uso desde 1948, estes testes têm a vantagem de prover com rapidez, e a partir de uma pequena amostra de sangue, detalhes sobre a qualidade da conformação do coágulo. Assim, eles podem informar precisamente qual a carência do indivíduo para normalização da cascata de coagulação (células vermelhas, plaquetas, fatores de coagulação, fibrinogênio), sendo o único método capaz de identificar rapidamente o estado hiperfibrinolítico. Os testes viscoelásticos (TEG® e ROTEM®) têm se mostrado muito útil para guiar transfusões sanguíneas e aprimorar o uso de produtos sanguíneos, reduzindo seu desperdício e aumentando sua eficácia<sup>35</sup>.

### Controle de danos no trauma

O uso de profilaxia antibiótica, restrição de fluidos na ressuscitação, e transfusão limitada de hemácias são suportadas por vários estudos com trauma grave. A ocorrência e a gravidade da ATC são principalmente devidas ao dano tecidual e hipoperfusão secundária ao choque. Hipotermia e diluição são fatores que pioram a coagulopatia. O diagnóstico e tratamento do desarranjo da coagulação devem ser realizados o mais rápido possível. As provas de coagulação rotineiramente utilizadas têm uso diagnóstico limitado. O tratamento segue o conceito do *Damage Control Resuscitation*. A infusão de grandes volumes deve ser evitada e a média da pressão arterial mantida ao redor de 65mmHg (atentando-se, obviamente, às contra-indicações individuais da hipotensão)<sup>36</sup>. Os protocolos de transfusão volumosa devem ser introduzidos e seguidos. A acidemia precisa ser prevenida e corrigida com

terapia apropriada, e a hipotermia evitada veementemente. A hipocalcemia  $<0,9\text{mmol/L}$  também deve ser prevenida e tratada. Em pacientes com sangramento ativo, o concentrado de hemácias poderá ser transfundido quando  $\text{Hb} < 10\text{g/dL}$  ( $0,62\text{mmol/L}$ )<sup>33</sup>. Se houver administração de plasma fresco, então a razão plasma/concentrado de hemácias para transfusão deverá ser entre 1:2 e 1:1.

Para o tratamento da hiperfibrinólise no trauma grave pode-se considerar o uso de ATX<sup>36</sup>. A reposição de fibrinogênio deve ser realizada em níveis  $<1,5\text{g/L}$  ( $4,41\mu\text{mol/L}$ ). Os concentrados de complexo protrombínico poderão ajudar no tratamento de sangramento difuso em pacientes sob terapia anticoagulante. No sangramento agudo, plaquetas podem ser transfundidas se a contagem for  $<100.000/\mu\text{L}$ . No sangramento difuso, ou em pacientes com trombocitopenia, desmopressina poderá ser uma opção terapêutica. Se a medida do Fator XIII estiver indisponível, pode-se considerar a administração de uma dose às cegas nos pacientes com sangramento acentuado. O uso de Fator VII ativado recombinante (rFVIIa) também pode ser considerado na persistência de sangramento importante apesar do tratamento para controle hemorrágico ou uso adequado de componentes sanguíneos<sup>37</sup>.

Gruen *et al.* estudaram tratamentos específicos para conter a resposta inflamatória do choque hemorrágico<sup>22</sup>. Mesmo considerando as bases moleculares da doença, a maioria dos estudos focou em componentes isolados ou em vias limitadas deste complexo processo imunológico, sem reproduzir benefícios clínicos consistentes. Por conta da extensa redundância do sistema imune e de suas reações paralelas, somente uma abordagem multilateral ou suficientemente ampla parece ter chance de produzir benefícios clínicos palpáveis. As opções atualmente disponíveis para refrear a inflamação decorrente da hemorragia traumática são apresentadas na tabela 1.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a já conhecida sobreposição entre os efeitos imunomoduladores da agressão traumática e da transfusão de sangue alogênico, existe uma notável carência de estudos que avaliam estes efeitos combinados na função imunológica.

A ativação da resposta inflamatória, bem como, o risco de sepse ou disfunção orgânica dependem tanto de fatores individuais quanto da magnitude da injúria causada pelo trauma.

A quantidade de biomarcadores inflamatórios é diferente, mesmo em pacientes com mecanismo de trauma ou lesões similares, o que sugere a necessidade de identificar rapidamente aqueles com maior propensão para inflamação e infecção.

A resposta inflamatória após a agressão traumática configura-se pela interação entre hemostasia, inflamação e função neuroendócrina, sendo desencadeada pelos danos secundários à hipoperfusão e à reperfusão.

Ainda não está claro o porquê de somente alguns pacientes, mesmo aqueles com características demográficas e de gravidade do trauma compatíveis, desenvolverem uma reação hiperinflamatória e infecção pós-traumática.

A mortalidade por causas externas traumáticas vem diminuindo nas últimas décadas devido às melhorias em atendimento pré-hospitalar, desenvolvimento dos sistemas de emergência, uso das técnicas de *Damage Control*, conhecimento sobre os efeitos da reposição volêmica, e diagnóstico e tratamento da coagulopatia associada ao trauma.

As estratégias utilizadas durante e após a fase de ressuscitação inicial são desenhadas para prevenir MODS depois das primeiras medidas de ressuscitação, principalmente através da modulação da resposta inflamatória e da estimulação imunológica.

**Tabela 1** - Opções de contenção para o processo inflamatório do choque hemorrágico.

### "Curbing inflammation" e hemorragia por trauma

1. Imunomodulação: hidrocortisona, imunoglobulinas e interferom.
2. Imunonutrição: nutrição: parenteral.
3. Antioxidantes: altas doses de vitaminas C e A.
4. Acetilação: SAHA (ácido hidroxâmicosuberoilnilida, inibidor da HDAC) e Garcinol (inibidor da HAT).
5. Controle da coagulação.
6. "Controle do dano".

## ABSTRACT

Trauma is one of the world's leading causes of death within the first 40 years of life and thus a significant health problem. Trauma accounts for nearly a third of the lost years of productive life before 65 years of age and is associated with infection, hemorrhagic shock, reperfusion syndrome, and inflammation. The control of hemorrhage, coagulopathy, optimal use of blood products, balancing hypo and hyperperfusion, and hemostatic resuscitation improve survival in cases of trauma with massive hemorrhage. This review discusses inflammation in the context of trauma-associated hemorrhagic shock. When one considers the known immunomodulatory effects of traumatic injury, allogeneic blood transfusion, and the overlap between patient populations, it is surprising that so few studies have assessed their combined effects on immune function. We also discuss the relative benefits of curbing inflammation rather than attempting to prevent it.

**Key words:** Wounds and Injuries. Traumatology. Multiple Trauma. Blood Transfusion. Inflammation Mediators. Immunologic Factors.

## REFERÊNCIAS

- Institute of Medicine (US) Committee on Injury Prevention and Control; Bonnie RJ, Fulco CE, Liverman CT, editors. Reducing the Burden of Injury: Advancing Prevention and Treatment. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999.
- Murray CK, Hinkle MK, Yun HC. History of infections associated with combat-related injuries. *J Trauma*. 2008;64(3Suppl):S221-31.
- Engels PT, Rezende-Neto JB, Al Mahroos M, Scarpellini S, Rizoli SB, Tien HC. The natural history of trauma-related coagulopathy: implications for treatment. *J Trauma*. 2011;71(5 Suppl):S448-55.
- Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014;384(9952):1455-65.
- Jackman RP. Immunomodulation in transfused trauma patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26(2):196-203.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
- Johnson HL, Chiou CC, Cho CT. Applications of acute phase reactants in infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 1999;32(2):73-82.
- Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, Burch JM, Cothren CC, Sauaia A. A 12-year prospective study of postinjury multiple organ failure: has anything changed? *Arch Surg*. 2005;140(5):432-8; discussion 438-40.
- Dewar D, Moore FA, Moore EE, Balogh Z. Postinjury multiple organ failure. *Injury*. 2009;40(9):912-8.
- Frith D, Brohi K. The pathophysiology of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(6):631-6.
- Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma*. 2008;65(4):748-54.
- Flohé S, Kobbe P, Nast-Kolb D. Immunological reactions secondary to blood transfusion. *Injury*. 2007;38(12):1405-8.
- Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Paffrath T, et al. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med*. 2011;39(4):621-8.
- Sailhamer EA, Li Y, Smith EJ, Shuja F, Shults C, Liu B, et al. Acetylation: a novel method for modulation of the immune response following trauma/hemorrhage and inflammatory second hit in animals and humans. *Surgery*. 2008;144(2):204-16.
- Rixen D, Raum M, Bouillon B, Neugebauer E. Base excess as prognostic indicator in patients with polytrauma. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2002;37(6):347-9.
- Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Fabian T, Paffrath T, et al. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the Trauma Register DGU®. *Crit Care*. 2013;17(2):R42.
- Namas RA, Vodovotz Y, Almahmoud K, Abdul-Malak O, Zaaqoq A, Namas R, et al. Temporal patterns of circulating inflammation biomarker networks differentiate susceptibility to nosocomial infection following blunt trauma in humans. *Ann Surg*. 2014 [Epub ahead of print].
- Gouel-Chéron A, Allaouchiche B, Guignant C, Davin F, Floccard B, Monneret G, et al. Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma. *PLoS One*. 2012;7(3):e33095.
- Douzinis EE, Pitaridis MT, Louris G, Andrianakis I, Katsouyanni K, Karpaliotis D, et al. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. *Crit Care Med*. 2000;28(1):8-15.
- Glinz W, Grob PJ, Nydegger UE, Ricklin T, Stamm F, Stoffel D, et al. Polyvalent immunoglobulins for prophylaxis of bacterial infections in patients following multiple trauma. A randomized, placebo-controlled study. *Intensive Care Med*. 1985;11(6):288-94.
- Nakos G, Malamou-Mitsi VD, Lachana A, Karassavoglou A, Kitsioulis E, Agnandi N, et al. Immunoparalysis in patients with severe trauma and the effect of inhaled interferon-gamma. *Crit Care Med*. 2002;30(7):1488-94.
- Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, Balogh ZJ, Pitt V, Narayan M, et al. Hemorrhage control in severely injured patients. *Lancet*. 2012;380(9847):1099-108.
- Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *New Engl J Med*. 2013;368(16):1489-97.
- Schneider UC, Schiffler J, Hakiy N, Horn P, Vajkoczy P. Functional analysis of pro-inflammatory properties within the cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage in vivo and in vitro. *J Neuroinflammation*. 2012;9:28.
- Abraham E, Chang YH. Cellular and humoral bases of hemorrhage-induced depression of lymphocyte function. *Crit Care Med*. 1986;14(2):81-6.
- Abraham E, Freitas AA. Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J Immunol*. 1989;142(3):899-906.
- Stephan RN, Kupper TS, Geha AS, Baue AE, Chaudry IH. Hemorrhage without tissue trauma produces immunosuppression and enhances susceptibility to sepsis. *Arch Surg*. 1987;122(1):62-8.
- Lin T, Alam HB, Chen H, Britten-Webb J, Rhee P, Kirkpatrick J, et al. Cardiac histones are substrates of histone deacetylase activity in hemorrhagic shock and resuscitation. *Surgery*. 2006;139(3):365-76.

29. Gonzales E, Chen H, Munuve R, Mehrani T, Britten-Webb J, Nadel A, et al. Valproic acid prevents hemorrhage-associated lethality and affects the acetylation pattern of cardiac histones. *Shock*. 2006;25(4):395-401.
30. Alam HB, Shults C, Ahuja N, Ayuste EC, Chen H, Koustova E, et al. Impact of resuscitation strategies on the acetylation status of cardiac histones in a swine model of hemorrhage. *Resuscitation*. 2008;76(2):299-310.
31. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
32. Report of the US Department of Health and Human Services. The 2009 national blood Collection and utilization survey report. Washington, DC: DHHS; 2011.
33. Cole E, Davenport R, Willett K, Brohi K, Tranexamic acid use in severely injured civilian patients and the effects on outcomes: a prospective cohort study. *Ann Surg*. 2015;261(2):390-4.
34. Roumen RM, Hendriks T, Wevers RA, Goris JA. Intestinal permeability after severe trauma and hemorrhagic shock is increased without relation to septic complications. *Arch Surg*. 1993;128(4):453-7.
35. Sankarankutty A, Nascimento B, Teodoro da Luz L, Rizoli S. TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results? *World J Emerg Surg*. 2012;7 Suppl1:S3.
36. Jansen JO, Scarpelini S, Pinto R, Tien HC, Callum J, Rizoli SB. Hypoperfusion in severely injured trauma patients is associated with reduced coagulation factor activity. *J Trauma*. 2011;71(5 Suppl 1):S435-40.
37. Guth MC, Kaufner L, Kleber C, von Heymann C. Therapy of trauma-induced coagulopathy – what is the evidence? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2012;47(9):528-39.

Recebido em 14/01/2015

Aceito para publicação em 16/02/2015

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

**Endereço para correspondência:**

Maurício Godinho

E-mail: godinho.mauricio@gmail.com