

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Projeto de Pesquisa

Avaliação do impacto da Hemodiluição
Normovolêmica Aguda na oximetria
cerebral de pacientes submetidos a
cirurgias não cardíacas de grande porte

**Projeto aprovado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Aplicadas ao
Aparelho Locomotor, vinculado ao Departamento de Ortopedia e Anestesiologia do Hospital
das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**

Pesquisadores Responsáveis:

- Sérgio Mariano Zuazo (doutorando)
- Professor Dr. Luís Vicente Garcia (orientador)

2024

0. Resumo

A busca por estratégias eficazes, seguras e reprodutíveis no contexto do manejo racional de hemocomponentes de pacientes no perioperatório tem ganhado relevância em um contexto de otimização de processos e gastos, ainda mais em um país como o Brasil, onde há um forte sistema de saúde pública.

Com isso, a hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) tem destaque não somente nos procedimentos cirúrgicos de grande porte e em situações de escassez de sangue, mas também no cuidado integral ao paciente, expondo-o cada vez menos aos riscos de transfusão de hemocomponentes. Este projeto de pesquisa visa investigar o impacto da HNA na oximetria cerebral, identificando se o estado anêmico induzido por essa estratégia impacta nesse tipo de monitorização.

A avaliação do impacto do estado anêmico induzido pela HNA na oximetria cerebral através de um estudo clínico prospectivo, objetiva um maior entendimento e de melhores desfechos para esses pacientes.

1. Introdução

A busca pelo entendimento do sangue e suas funções é tão antiga quanto a filosofia, muitas vezes se misturando com ela em seus fundamentos. Inicialmente conceitos como força vital e carreamento da alma eram atribuídos a esse líquido. Diante disso não foram incomuns relatos nos quais se tentassem curar enfermidades e questões mentais com transfusão de sangue de pessoas mais jovens e saudáveis em pacientes enfermos (1).

Após alguns casos de transfusões heterólogas fracassadas, o estudo e prática dessas estratégias chegou a ser proibido na Faculdade de Paris. Relatos de “urina escura” e morte após a transfusão de sangue de cordeiro deixaram tal recurso de lado até estudos posteriores em hemorragias de parto, mas que dessa vez traziam transfusões alogênicas (1). Com o passar do tempo e menores taxas de fracassos, a frequência de transfusões e as suas indicações foram aumentadas, com promessas de cura para infecções e intoxicações. Inicialmente as taxas de adversidades foram inferiores às das transfusões heterólogas, mas ainda existiam questões desconhecidas para aquela época que levavam a reações adversas: flebites, trombozes, problemas renais e morte (1).

Com a consolidação das ciências modernas trazendo maiores conhecimentos em microbiologia, imunologia e fisiologia, o entendimento mais aprofundado dos processos que envolvem a transfusão, bem como as suas indicações, passaram por grandes melhorias com o início do século XX. O entendimento progressivo das proteínas de superfície das hemácias, bem como a evolução dos testes de compatibilidade foram trazendo uma gradual e constante melhoria no processo (2).

Atualmente, à medida que as transfusões ficaram menos inseguras e o porte das cirurgias aumentou, uma maior demanda de transfusões surgiu (3). Além disso, com a anemia do período perioperatório sendo associada a uma maior mortalidade global (4), gerou-se substrato para estratégias mais liberais para com o uso de sangue e seus derivados, tendo alguns autores estabelecido alvos hematimétricos restritivos como a regra de se ter hematócrito (Htc) mínimo de 30% e Hemoglobina (Hb) de 10 g/dL nos contextos perioperatórios (5).

O impacto da anemia, contudo, para ser melhor compreendido não pode ser visto somente como um número a ser estabelecido como corte para todos os pacientes em todos os contextos. Em um paciente cirúrgico anestesiado, fatores como inflamação, resposta endócrino-metabólica ao trauma, extração de oxigênio e mecanismos compensatórios são peças centrais para o entendimento do comportamento

hematológico no perioperatório (6). Em última análise, dentre as funções que o sangue apresenta é a de entrega de oxigênio aos tecidos que devemos ter como parâmetro de otimização; sendo que, quando todas as demais já estão otimizadas, aí então há indicação de eventuais transfusões sanguíneas (6). Funções sanguíneas outras como a volumétrica, a coagulatória, a imunológica e a reológica também são importantes e devem ser otimizadas, mas não necessariamente são tratadas com hemocomponentes (7).

Isso pode ser percebido quando, por exemplo, era infundido água de coco em pacientes dos campos de batalha da segunda guerra mundial, situação na qual o restabelecimento da função volêmica do sangue era capaz de melhorar parâmetros macro-hemodinâmicos e clínicos em um contexto de indisponibilidade de produtos sanguíneos (8).

Diante disso, e em contextos menos restritivos como o supracitado, a infusão de líquidos acelulares como as soluções cristaloides já se estabeleceram como terapia alternativa em contextos que realmente falta sangue ao paciente, mas mais pela sua função volumétrica do que necessariamente pela função carreadora de oxigênio, que é nula. Uma vez restabelecida a volemia do paciente, eventuais impactos clínicos de uma hipovolemia são controlados, sem os riscos de uma transfusão alogênica (9).

Transfusões de hemocomponentes, mesmo com todas as testagens atuais, são relacionadas a várias adversidades: reações imunológicas, hemolíticas, febris e hemodinâmicas (10). Há ainda a ocorrência de transmissões infecciosas por patógenos que não são testados nas bolsas de sangue, como a babesiose(1). Em suma, além do custo em saúde que as transfusões geram (cerca de 2 bilhões de dólares nos EUA)(12), não podemos desconsiderar que erros de transfusão possam ocorrer, culminando com reações hemolíticas severas com alta morbimortalidade. Tudo isso nos faz pensar que uma terapia com produtos sanguíneos deve ser muito bem indicada, quando somente necessária.

Essa crescente preocupação, associada à escassez de hemocomponentes, tem guiado o desenvolvimento de novas tecnologias e condutas, com a criação de programas que tentam aglutinar boas práticas em torno desse contexto, como o *Patient Blood Management* (PBM)(13).

Esse norte para o manejo da hemoterapia versa sobre um conjunto de estratégias que podem ser utilizadas, incluindo a própria transfusão, para melhores desfechos de pacientes seja no contexto clínico ou cirúrgico. No seu conjunto está a **transfusão autóloga**, com o paciente nas 5 semanas prévias ao procedimento fazendo

auto-doações armazenadas em banco de sangue. Esta opção cursa com um paciente muitas vezes chegando anêmico para o ato cirúrgico, além da perda da qualidade das bolsas mais antigas, com depleção de fatores de coagulação e plaquetas (10). Outra estratégia consiste no uso de dispositivos de **salvamento de células**, nos quais a aspiração e filtração de líquidos do campo operatório são capazes de armazenar um conteúdo hematimétrico considerável. Tal estratégia demanda no entanto aparelhagem e insumos de alto custo, restringindo seu uso (10).

Uma estratégia mais barata que as acima consiste na **hemodiluição normovolêmica aguda (HNA)**, na qual o paciente no próprio perioperatório tem seu sangue retirado em sala cirúrgica e armazenado, chegando a níveis hematimétricos mais baixos que os iniciais, mas ainda toleráveis para uma demanda metabólica compatível com um paciente anestesiado em cirurgia (14). Vale ressaltar que o paciente desta última estratégia tem sua volemia repostada com líquidos acelulares para manutenção da homeostase.

Mesmo na HNA, considerada mais barata, com menores riscos de erros transfusionais e maiores taxas de manutenção dos demais elementos sanguíneos, algumas considerações ainda recaem sobre o seu emprego (15). Questões como contraindicações à técnica (pacientes previamente anêmicos, nefropatas, cardiopatas, pneumopatas) ainda restringem o seu uso mais amplo devido a necessidade da infusão de quantias consideráveis de líquidos acelulares, que pode chegar de 4 mL de cristaloides para cada 1 mL de sangue retirado (10).

Alguns estudos já tentaram estabelecer melhores regimes de reposição entre soluções cristaloides x hipertônicas e cristaloides x coloides (10, 16). Alguns trabalhos versaram sobre regimes híbridos, com menores proporções de cristaloides associadas a coloides (16). Em suma, além da própria tolerância à anemia, todo esse arsenal apresentado, em conjunto com terapias farmacológicas e terapias guiadas por metas micro-hemodinâmicas tem sido a síntese atual do conhecimento a respeito do manejo da hemoterapia.

Diante desse conjunto de ferramentas disponíveis em literatura, pesquisadores já abordaram se essas estratégias trouxeram mudanças de desfecho. Dentre algumas conclusões, metanálises trouxeram alguns parâmetros com poder estatístico: HNA com retirada de mais de 1000 mL de sangue estão associadas a menores taxas de transfusão e menores quantidades de transfusão quando realizadas. Isso, no entanto, não se repete para volumes de sangria abaixo de 1000 mL com significância estatística. Em última análise o entendimento atual traz a necessidade de retirada de grandes

volumes para eficácia da técnica de HNA (17).

Analisando o mesmo contexto sob outra perspectiva, reduzir os níveis de hemoglobina para se ter o benefício de evitar transfusões desnecessárias através de sangrias têm substrato fisiológico quando analisado pelas fórmulas que estipulam o oxigênio ofertado aos tecidos (**DO₂**) (18).

$$\text{DO}_2 = \text{DC} \times \text{CAO}_2$$

sendo

$$\text{DC} = \text{VS} \times \text{FC}$$

$$\text{CAO}_2 = (\text{SpO}_2 \times \text{Hb}) + (\text{PaO}_2 \times 0,0032)$$

[*] - DC: Débito cardíaco.

[**] - CAO: Conteúdo arterial de oxigênio.

[***] - VS: Volume sistólico.

[****] - FC: Frequência cardíaca.

[*****] - Hb: Hemoglobina.

[*****] - SpO₂: Saturação pulsátil de oxigênio (oximetria).

[*****] - PaO₂: Pressão arterial de oxigênio.

O consumo de oxigênio (**VO₂**) estimado para um adulto de médio porte, 3 mL/kg/min, é suprido com certa margem de segurança à luz dessa fisiologia supracitada (18).

Diante disso, mesmo que já se tenha lastro na literatura para o emprego da HNA, ainda surgem questionamentos a respeito, a exemplo de qual seria o impacto dessa estratégia perioperatória de anemia controlada e temporariamente induzida na oferta e na consequente saturação de oxigênio no território cerebral, o qual pode ser avaliado mais recentemente com o advento da oximetria cerebral através da tecnologia **Near Infrared Spectroscopy (NIRS)**.

A avaliação da saturação regional da hemoglobina se baseia na interação de um espectro infravermelho de luz emitida pelo transdutor com o conteúdo sanguíneo (venoso + arterial) dessa topografia, gerando uma absorção diferencial das espécies de hemoglobina (Oxigenada x Não-oxigenada) devido às diferentes propriedades cromóforas.

2. Objetivos

Objetivo primário: Avaliar a dinâmica da saturação regional da topografia cerebral no decorrer de uma hemodiluição normovolêmica aguda, correlacionando-a com os diferentes graus de anemia induzida.

Objetivo secundário: Avaliar desfechos de morbimortalidade nos pacientes submetidos a estratégia de HNA durante a sua internação, bem como taxas de transfusão alogênica no perioperatório.

3. Materiais e Métodos

Após obtenção da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, o estudo de intervenção longitudinal prospectivo decorrerá em três etapas: seleção de pacientes, realização do ato anestésico (hemodiluição normovolêmica aguda + análises multiparamétricas) e estatística dos dados coletados.

3.1. Seleção de pacientes

- **3.1.1.** Serão selecionados 15 pacientes de ambos os sexos, ASA I ou II, entre 18 e 65 anos, sem comorbidades pulmonares, cardiovasculares ou renais, cujo hematócrito pré-operatório esteja acima de 35%. As cirurgias passíveis serão as de grande porte ortopédicas, gastrointestinais, hepáticas, bucomaxilofaciais e neurológicas.
- **3.1.2.** Serão excluídos pacientes que não preencheram os critérios de seleção ou se recusaram em participar da pesquisa.

3.2. Realização do ato anestésico

- **3.2.1. Monitorização**
 - a. Inicialmente se monitorizará o paciente com o monitor multiparamétrico básico (Cardioscópio, pressão não invasiva - PNI, Oximetria de pulso - SpO₂)
 - b. Após a indução anestésica padronizada e obtenção de linha arterial e cateter venoso central, proceder-se-á a uma monitorização mais avançada (Analisador de gases, termômetro nasofaríngeo, Capnografia, Pressão venosa central - PVC, pressão arterial invasiva - PAI)
 - c. Considerando a disponibilidade de monitores avançados (NIHON-NIKODEN Life-Scope®), utilizaremos dados antropométricos (altura, peso e idade) para, em associação com os parâmetros acima, obtermos dados refinados quanto ao Débito cardíaco, Volume sistólico, Resistência vascular sistêmica, Variação de pressão de pulso.
- **3.2.2. Técnica anestésica padronizada**
 - a. Os pacientes serão submetidos a anestesia endovenosa total, com

infusão alvo-controlada de propofol pelo modelo farmacocinético de Marsh (modo efeito)¹⁹. A infusão do componente opioide será compatível com o estímulo vigente, seja laringoscopia ou ato cirúrgico, através de doses tituladas em bombas de infusão alvo-controladas de Remifentanil sob o modelo de Minto (modo efeito)²⁰.

- b. O bloqueio neuromuscular será realizado com rocurônio 0.6 mg/kg na indução. A manutenção do bloqueio neuromuscular será feita com infusões contínuas de Rocurônio que ofereçam relaxamento **(guiado pela monitorização de junção neuromuscular)** apropriado para o ato cirúrgico.

- **3.2.3. Monitorização da oximetria cerebral**

- a. Será disposto um transdutor de oximetria regional (Masimo O3 adult sensors ®) na topografia ipsilateral à monitorização de profundidade anestésica, no fronte do paciente²¹.

- **3.2.4. Procedimento de hemodiluição**

- a. A HNA será realizada após a indução anestésica, quando da obtenção dos acessos arterial e venoso central.
- b. Para determinar o volume sanguíneo (Vol) a ser retirado será utilizada a **fórmula de Gross**: $Vol = (volemia \times [Hti - Htf]) : (Htm)$. Sendo a volemia calculada como 65 ml/kg em mulheres e 70 ml/kg em homens. **Hti** o hematócrito inicial. **Htf** o hematócrito final. **Htm** o hematócrito médio. Sendo o Htf objetivado em 25% ou o suficiente para retirada de 3 bolsas de sangria (aproximadamente 1.500 mL de sangue total).
- c. O acesso arterial será obtido em artéria radial com cateter 20G
- d. O acesso venoso central será obtido em veia jugular interna direita com cateter duplo lumen. Sendo o volume de reposição administrado na via de 14G na mesma vazão que a sangria retirada.
- e. A proporção se dará da seguinte forma:
 - Primeiros 50% da sangria repostos com coloide (VLV) na proporção 1:1
 - Últimos 50% da sangria repostos com Ringer Lactato
- f. Em cada bolsa será coletada uma quantidade de sangue de 450g (pesados em tempo real sobre uma balança digital de alta

precisão).

- g. A cada bolsa retirada, será realizada uma avaliação dos parâmetros cardiovasculares e hemodinâmicos.
- h. **[*]** - Vale ressaltar que em todos os casos o esquema de expansão será o híbrido, com a reposição da primeira metade da sangria com a solução colóide **VOLUVEN 6%®** (VLV) na proporção de 1:1 para cada mL de sangue retirado. Sendo a segunda metade reposta com a solução cristaloide de ringer lactato na proporção de 2:1.

- **3.2.5. Registro dos dados**

- a. Os seguintes dados serão coletados a cada 5 minutos do procedimento: PAI, FC, SpO₂, Saturação regional na topografia cerebral (rSO₂).
- b. A cada 15 minutos serão coletados: PVC, VPP, ETCO₂, Temperatura nasofaríngea, DC, VS, RVS.
- c. A cada hora de procedimento será realizado balanço hídrico após marcação do débito urinário.

- **3.2.6 Coleta dos exames**

- a. A coleta de exames será realizada nos seguintes tempos:
 - **T1:** Após a indução anestésica e antes do início da hemodiluição.
 - **T2:** Após o término da HNA
 - **T3:** Após 45 minutos do término da HNA.
 - **T4:** Após o retorno da sangria
 - **T5:** Após 45 minutos de T4.
- b. **[*]** - Os exames colhidos entre T1 e T5 serão: hemoglobina e hematócrito.

- **3.2.7. Presença de eventos adversos**

- a. Serão anotadas as presenças de eventos adversos no intra e no pós-operatório até a alta hospitalar.
- b. Serão considerados **eventos adversos intraoperatórios**: arritmias cardíacas, hipotensão ou hipertensão arterial, plaquetopenia, edema agudo de pulmão.
- c. Serão considerados eventos adversos pós-operatórios: arritmias cardíacas, hipotensão ou hipertensão arterial, edema agudo de pulmão, anasarca, sinais clínicos ou laboratoriais de disfunção

renal, miocárdica ou neurológica.

- **3.2.8.** Critérios para reposição do volume retirado na sangria
 - a. Constituirá critério para devolução precoce do sangue coletado (antes do final da cirurgia) qualquer indício de sofrimento celular, desde que mantida a normovolemia²²: lactato acima de 30mg/dL; gasometria venosa com saturação abaixo de 65%; gradiente veno-arterial de gás carbônico >6 mmHg entre amostras de gasometrias venosa-centrais e arteriais. Quando o paciente se mantiver estável hemodinamicamente por todo o procedimento, a devolução terá seu início por ocasião do fechamento cirúrgico.

3.3. Análise estatística dos dados coletados

- As variáveis contínuas serão descritas sob a forma de médias e desvios padrões. As variáveis categóricas serão descritas sob a forma de proporções. Para comparação das diferenças dentro do mesmo grupo entre os tempos T1 a T5 será utilizada análise de variância para variáveis contínuas com distribuição simétrica (A-NOVA) com pós-teste de Newman-Keuls para comparações múltiplas. O nível de significância crítico será de 5%.

4. **Custeio:**

O financiamento desta pesquisa se dará por custeio pelos próprios pesquisadores, sendo o valor total de R\$ 10.462,27. Independente do que vier a acontecer, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto não será onerado de forma alguma.

Item	Número Estimado	Valor Unitário	Descrição	Total
Impressão termos ¹	20	R\$ 0,50	Aplicação dos termos de consentimento.	R\$ 10,00
Ampola Furosemida ¹	15	R\$ 0,96	Para controle de hipervolemia e edema no pós-operatório.	R\$ 14,40
Equipo de Soro ¹	15	R\$ 1,30	Para coleta da sangria.	R\$ 19,50
Torneirinhas para via de soro ¹	60	R\$ 2,43	Para conexões necessárias entre as vias de soro.	R\$ 145,80
Abocath 20G ¹	15	R\$ 1,62	Para cateterização arterial.	R\$ 24,30
Esparadrapo ¹	2	R\$ 8,16	Para eventuais fixações.	R\$ 16,32
Bolsa Hemocentro ¹	45	R\$ 39,59	Para correto armazenamento do sangue em bolsas com citrato (Anticoagulante)	R\$ 1.781,55
Tubo de exames (Roxo) ¹	75	R\$ 0,24	Para as avaliações laboratoriais seriadas.	R\$ 18,00
Seringa de 10 mL ¹	150	R\$ 0,18	Para as coletas laboratoriais seriadas.	R\$ 27,00

Agulha de aspiração ¹	150	R\$ 0,10	Para as coletas seriadas.	R\$ 15,00
Eletrodos ¹	75	R\$ 0,26	Para adequada monitorização do paciente.	R\$ 19,50
Kit Pressão Arterial Invasiva ¹	15	R\$ 68,36	Para adequada monitorização do paciente.	R\$ 1.025,40
Ringer Lactato 500mL ¹	30	R\$ 3,60	Soros de reposição volêmica intraoperatória.	R\$ 108,00
Voluven 500mL ¹	30	R\$ 27,00	Soros de reposição volêmica intraoperatória.	R\$ 810,00
Hemoglobina ¹	60	R\$ 4,00	Para as avaliações laboratoriais seriadas.	R\$ 240,00
Hematócrito ¹	60	R\$ 4,00	Para as avaliações laboratoriais seriadas.	R\$ 240,00
Transdutores O3 - Oximetria Cerebral ¹	15	R\$ 396,50		R\$ 5.947,50

5. Cronograma de execução:

- Levantamento bibliográfico e apresentação do projeto: **Out/2023 a Nov/2023**
- Período de Análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa: **Maio/2024 a Jun/2024**
- Aplicação da metodologia e coleta de casos: **Jul/2024 a Dez/2024**
- Análise dos dados colhidos e escrita dos resultados: **Jan/2025 a Mar/2025**
- Elaboração da publicação: **Abr/2025 a Jul/2025**

6. Referências:

1. Zimmerman L, Howell K, Chicago. History of Blood Transfusion. *Annals of Medical History* [Internet]. 1932 Sep;IV(5):415–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7945273/pdf/annmedhist148147-0003.pdf>
2. Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. *Blood*. 2019 Feb 26;133(17):1821–30.
3. Goel R, Zhu X, Patel EU, Crowe EP, Ness PM, Katz LM, et al. Blood transfusion trends in the United States: national inpatient sample, 2015 to 2018. *Blood Advances*. 2021 Oct 22;5(20):4179–84.
4. Dubois RW, Tim Goodnough L, Ershler WB, Van Winkle L, Nissenson AR. Identification, diagnosis, and management of anemia in adult ambulatory patients treated by primary care physicians: evidence-based and consensus recommendations. *Current Medical Research and Opinion*. 2006 Jan 17;22(2):385–95.
5. Practice Guidelines for Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*. 2015 Feb;122(2):241–75.
6. Greenburg AG. A physiologic basis for red blood cell transfusion decisions. *American Journal of Surgery* [Internet]. 1995 Dec 1 [cited 2023 Nov 3];170(6A Suppl):44S48S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8546247/>
7. Nobre, Layana Vieira. Papel da hemodiluição normovolêmica aguda na taxa de transfusão de sangue homólogo nos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de escoliose [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2019 [citado 2023-11-03]. doi:10.11606/D.17.2020.tde-13022020-102602.
8. Campbell-Falck D, Thomas T, Falck TM, Tutuo N, Clem K. The intravenous use of coconut water. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2000 Jan;18(1):108–11.
9. Taghavi S, Askari R, Nassar A. Hypovolemic Shock [Internet]. National Library of Medicine. StatPearls Publishing; 2022. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513297/>

10. Araújo, Liana Maria Tôrres de. Hemodiluição normovolêmica com solução hipertônica a 7,5%. Parâmetros hemodinâmicos, efeitos metabólicos e repercussões laboratoriais [tese]. Ribeirão Preto: , Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2008 [citado 2023-11-03]. doi:10.11606/T.17.2008.tde-11072008-154417.
11. Dykes KC, Peedin AR. Educational Case: A Case of Transfusion-Transmitted Babesiosis: Diagnostic Perspectives Across the Clinical Laboratory. *Academic Pathology*. 2020 Jan;7:2374289520951929.
12. Forbes J, Anderson M, Anderson G, Bleeker G, Rossi E, Moss G. Blood transfusion costs: a multicenter study. *Transfusion*. 1991 May;31(4):318–23.
13. Bolcato M, Russo M, Trentino K, Isbister J, Rodriguez D, Aprile A. Patient blood management: The best approach to transfusion medicine risk management. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020 Aug;59(4):102779.
14. Murray D. Acute Normovolemic Hemodilution. *European Spine Journal*. 2004 Jun 10;13(S01):S72–5.
15. Shander A, Brown J, Licker M, Mazer DC, Meier J, Ozawa S, et al. Standards and Best Practice for Acute Normovolemic Hemodilution: Evidence-based Consensus Recommendations. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020 Jul;34(7):1755–60.
16. Boldt J, Kling D, von Bormann B, Hempelmann G. [Preoperative normovolemic hemodilution in heart surgery. Pulmonary changes with the use of new technics]. *Der Anaesthesist* [Internet]. 1989 Jun 1 [cited 2023 Nov 3];38(6):294–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2764269/>
17. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does Acute Normovolemic Hemodilution Reduce Perioperative Allogeneic Transfusion? A Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 1998 Jan;86(1):9–15.
18. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and Transfusion in Critical Care. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2015 Feb 18;31(5):295–306.
19. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MMRF. Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail. *British Journal of Anaesthesia*. 2009 Jul;103(1):26–37.
20. Minto Charles F, Schnider Thomas W, Egan Talmage D, Youngs E, Lemmens

- Harry JM, Gambus Pedro L, et al. Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl. *Anesthesiology*. 1997 Jan 1;86(1):10–23.
21. Redford D, Paidy S, Kashif F. Absolute and Trend Accuracy of a New Regional Oximeter in Healthy Volunteers During Controlled Hypoxia. *Anesthesia & Analgesia*. 2014 Dec;119(6):1315–9.
22. Goto SH, Mazza BF, Freitas FGR, Machado FR. Influência do status perfusional nas saturações venosas de oxigênio central e mista em pacientes sépticos. *Brazilian Journal of Anesthesiology* [Internet]. 2017 Nov [cited 2023 Oct 2];67(6):607–14. Available from: <https://www.scielo.br/j/rba/a/LtpfkXB5HpN56zV7rnJdpND/?format=pdf&lang=pt>

[*] - Citações sob formato Vancouver