



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Tromboelastometria rotacional na avaliação dos efeitos de cristaloides balanceados, hidroxietilamido e gelatina na coagulação: estudo randômico



Silvie Sevcikova, Miroslav Durila * e Tomas Vymazal

Charles University and Motol University Hospital, Second Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Praga, Republica Tcheca

Recebido em 19 de outubro de 2018; aceito em 17 de março de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Artroscopia;
Coagulopatia;
Cristaloides;
Gelatina;
Hidroxietilamido;
Tromboelastometria
rotacional

Resumo

Justificativa e objetivos: Os cristaloides e coloides modernos são soluções balanceadas e cada vez mais utilizadas no período perioperatório. No entanto, não há estudos que avaliem seu efeito negativo na coagulação do sangue total e o intenso debate sobre a solução que cause um efeito mínimo na coagulopatia permanece. O objetivo de nosso estudo foi avaliar o efeito das soluções líquidas modernas na coagulação do sangue total com o uso da tromboelastometria rotacional.

Métodos: De acordo com a randomização, amostras de sangue foram colhidas de 30 pacientes durante a artroscopia de joelho, antes e após a administração de 500 mL de cristaloides, hidroxietilamido e gelatina. A tromboelastometria rotacional (testes Extem, Intem e Fibtem) foi utilizada para avaliar o efeito negativo das soluções líquidas na coagulação do sangue total.

Resultados: No teste Extem, a fase de iniciação da formação de coágulos de fibrina representada pelo parâmetro CT não foi influenciada por qualquer solução líquida ($p > 0,05$). A velocidade da formação de coágulos representada pelo CFT e pelo ângulo α foi prejudicada pelo hidroxietilamido e pela gelatina, mas não pelos cristaloides ($p < 0,05$). A força do coágulo formatado representado pelo parâmetro MCF foi prejudicada tanto no teste Extem quanto no teste Fibtem pelo HES e no teste Fibtem também pelos cristaloides ($p < 0,05$). O teste Intem não foi influenciado negativamente por nenhuma solução cristalóide ou coloide em nenhum parâmetro ($p > 0,05$).

Conclusão: O teste Extem parece ser sensível ao efeito de coagulopatia dos coloides e cristaloides modernos. O hidroxietilamido apresentou o efeito negativo mais óbvio na formação do coágulo, seguido pela gelatina e finalmente pelos cristaloides. O teste Intem parece ser insensível ao efeito adverso dos coloides e cristaloides modernos.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: miroslav.durila@fnmotol.cz (M. Durila).

KEYWORDS

Arthroscopy;
Coagulopathy;
Crystalloids;
Gelatin;
Hydroxyethyl starch;
Rotational
thromboelastometry

Rotational thromboelastometry assessment of balanced crystalloid, hydroxyethyl starch and gelatin effects on coagulation: a randomized trial**Abstract**

Background and objectives: Modern crystalloid and colloid solutions are balanced solutions which are increasingly used in perioperative period. However, studies investigating their negative effect on whole blood coagulation are missing, and vivid debate is going on about which solution has the minimal coagulopathy effect. The aim of our study was to assess the effect of modern fluid solutions on whole blood coagulation using rotational thromboelastometry.

Methods: Blood samples were obtained from 30 patients during knee arthroscopy before and after administration of 500 mL of crystalloid, Hydroxyethyl Starch and gelatin according to the randomization. Rotational thromboelastometry (Extem, Intem and Fitem tests) was used to assess negative effect of fluid solutions on whole blood coagulation.

Results: In Extem test, the initiation phase of fibrin clot formation represented by CT parameter was not influenced by any fluid solution ($p > 0.05$). The speed of clot formation represented by CFT and α angle was impaired by Hydroxyethyl Starch and gelatin but not by crystalloids ($p < 0.05$). The strength of formatted coagulum represented by MCF parameter was impaired both in Extem and Fitem test by HES and in Fitem also by crystalloids ($p < 0.05$). Intem test was not negatively influenced by any crystalloid or colloid solution in any parameter ($p > 0.05$). **Conclusion:** Extem test appears to be sensitive to coagulopathy effect of modern colloids and crystalloids. Hydroxyethyl starch has the most obvious negative effect on clot formation followed by gelatin and finally by crystalloids. Intem test seems to be insensitive to adverse effect of modern colloids and crystalloids.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As soluções cristaloides e coloides são usadas para manter a perfusão tecidual adequada durante o período perioperatório, bem como durante o tratamento de qualquer tipo de choque em pacientes gravemente enfermos. Uma variedade de cristaloides e coloides é usada na prática clínica. O soro fisiológico normal tem sido usado há mais de 50 anos em uma infinidade de situações clínicas, apesar de suas propriedades não fisiológicas.^{1,2} Dos coloides não balanceados, o hidroxietilamido (*Hydroxyethyl Starch* – HES) e a gelatina são usados com muita frequência. As soluções cristaloides e coloides modernas, denominadas soluções balanceadas (mais fisiológicas) com uma composição química próxima à do espaço extracelular, são cada vez mais usadas na prática clínica e, de acordo com estudos publicados, parecem ser mais benéficas para a maioria dos pacientes, quando comparadas às soluções não balanceadas.²⁻⁴ Essas soluções contêm substâncias de alto peso molecular e em condições ideais, especialmente quando o glicocálix está intacto, permanecem em circulação por mais tempo do que os cristaloides.¹⁻⁵

De acordo com estudos prévios, os coloides não balanceados, HES e gelatina, alteram em algum grau a hemostasia, mas não há dados sobre os coloides balanceados.⁶⁻⁹ Como ainda é frequente a discussão sobre o tipo ideal de solução para o manejo perioperatório e em sangramentos que colocam a vida em risco, estudos que avaliem o efeito das soluções líquidas balanceadas na coagulopatia são necessários.

A tromboelastometria rotacional (*Rotational Thromboelastometry* – Rotem) é um teste de coagulação sanguínea feito à beira do leito que avalia as propriedades viscoelásticas do coágulo formado durante todas as fases da coagulação, tais como iniciação, propagação (velocidade de formação do coágulo), força do coágulo e a sua estabilidade representada pela fibrinólise.¹⁰ Comparado aos testes de coagulação plasmática, como o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), o Rotem fornece resultados em 10 min a partir do início do teste, o que é essencial em situações de risco de sangramento em sala de cirurgia ou em pacientes traumáticos. O Rotem foi incluído nas recentes diretrizes europeias para o manejo de sangramento perioperatório e trauma pela Sociedade Europeia de Anestesiologistas.^{11,12}

Em nosso estudo, decidimos avaliar o efeito das soluções balanceadas modernas de cristaloides e coloides na coagulopatia com o uso do Rotem *in vivo*. O objetivo deste estudo foi encontrar a solução líquida com mínimo efeito negativo na coagulação do sangue total avaliada pelo Rotem.

Métodos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética para Ensaios Clínicos Multicêntricos do Hospital Universitário de Motol e assinatura em termo de consentimento livre e esclarecido foi obtida de todos os participantes. Como em estudos com humanos é muito difícil investigar um grande número de pacientes, decidimos inscrever no estudo para obter as

amostras de sangue 30 pacientes saudáveis (15 homens e 15 mulheres) submetidos à artroscopia de joelho (idade 44 ± 7 anos; índice de massa corporal $25 \pm 2,5$; sem comorbidades; ASA 1, de acordo com a classificação da *American Society of Anaesthesiologists* – ASA).

Todos os pacientes não fumavam, não tomavam qualquer medicamento que influenciasse a coagulação (anticoncepcional, anticoagulante ou antiagregante plaquetário) e não tinham história de qualquer distúrbio de coagulopatia. Antes da indução da anestesia geral, 2 mL de sangue venoso foram colhidos dos pacientes em seringa com 2 mL de citrato de sódio (0,105 M) com concentração de citrato a 3,2%. Essas amostras foram usadas como controle e, em seguida, os testes de tromboelastometria foram feitos: Extem para analisar a via extrínseca da coagulação (contém ativador da via extrínseca da coagulação), Intem para analisar a via intrínseca da coagulação (contém ativador da via intrínseca da coagulação), Fibtem para avaliar o nível funcional do fibrinogênio (contém substância antiplaquetária). Os seguintes parâmetros do Rotem foram avaliados: *Clotting Time* (CT) – tempo de coagulação, representa a fase de iniciação da coagulação (tempo até a primeira formação de fibrina detectável); ângulo α e *Clot Formation Time* (CFT) – tempo de formação de coágulos, ambos representam a fase de propagação da coagulação; *Maximum Clot Firmness* (MCF) – firmeza máxima do coágulo. Para avaliar a função plaquetária, calculamos a diferença entre os valores de MCF no Extem (depende do nível de fibrinogênio e da função plaquetária) e de MCF no Fibtem (depende do nível de fibrinogênio) e derivamos como parâmetro da elasticidade máxima do coágulo (*Maximum Clot Elasticity* – MCE) atribuível às plaquetas, o parâmetro que representa a função das plaquetas e seu componente de MCF no Extem), de acordo com a descrição de Solomon et al.¹³

Na prática clínica, a queda da pressão arterial após a indução da anestesia geral é geralmente tratada com a administração de alguma solução líquida, de acordo com a preferência do anestesista. Em nosso estudo, o tipo de líquido foi escolhido de acordo com a randomização dos pacientes em três grupos iguais, com o uso de um gerador de números aleatórios em uma planilha. O primeiro grupo de pacientes recebeu 500 mL da solução de cristalóide balanceado Plasma-Lyte (isotônica, Baxter, EUA). O segundo grupo recebeu 500 mL da solução de coloide balanceado Volulyte 6% (130/0,4, isotônico, Fresenius Kabi, Alemanha), que representou o hidroxietilamido, e o terceiro grupo recebeu 500 mL da solução de coloide balanceado Gelaspan 4% (isotônico, B Braun, Alemanha), que representou a solução de gelatina. O volume de 500 mL foi escolhido por ser de uso rotineiro na prática médica para o tratamento da hipotensão arterial induzida por agentes anestésicos. Quinze minutos após a solução ter sido completamente infundida, outra amostra de sangue foi colhida do paciente e a tromboelastometria foi novamente feita com os testes básicos Extem, Intem e Fibtem para identificar a presença de quaisquer alterações da coagulação e foi comparada com as amostras de controle.

Para descartar o potencial viés causado pelo efeito distinto da diluição dos tipos diferentes de solução na coagulação (geralmente, acredita-se que os colóides permanecem mais tempo nos vasos sanguíneos, comparados aos cristaloides), o nível de hemoglobina foi medido antes e

depois da infusão simultaneamente com a coleta de sangue para o Rotem.

Análise estatística

O programa estatístico GraphPad Prism 6.0 foi usado para a análise dos dados. O teste dos postos sinalizados de Wilcoxon para amostras pareadas foi usado para as análises dos parâmetros do Rotem. O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, Anova de variância simples, foi usado para medir a hemoglobina, comparou-se a redução na percentagem de hemoglobina após a administração dos líquidos entre os três tipos de soluções líquidas. Um valor bicaudal de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Ao analisar a via extrínseca da coagulação com o teste Extem, não foi observado efeito adverso estatisticamente significativo de cristaloides ou HES/gelatina na fase de iniciação da formação de coágulos de fibrina, representados pelo parâmetro CT ($p > 0,05$) (figs. 1A-C). Porém, a cinética representada por CFT e ângulo α foi influenciada negativamente por HES e gelatina ($p < 0,05$), mas não por cristaloides (figs. 1D-I). A força do coágulo formatado, representado pelo parâmetro MCF, foi significativamente influenciada apenas por HES ($p > 0,05$) (figs. 2A-C).

O nível funcional de fibrinogênio representado por Fibtem-MCF foi significativamente diminuído pelos cristaloides e HES ($p < 0,05$), mas não pela gelatina (figs. 2D-F). O parâmetro MCE, que representou a função plaquetária, não foi significativamente influenciado por qualquer solução líquida (figs. 2G-I).

A via intrínseca da coagulação avaliada com o Intem não foi influenciada negativamente por cristaloides ou por HES/gelatina em qualquer parâmetro ($p > 0,05$) (tabela 1).

Não houve diferença estatisticamente significativa na diminuição do nível de hemoglobina após a infusão de todos os tipos de líquidos ($p < 0,05$) (fig. 3).

Discussão

O tipo de solução líquida usada durante o período perioperatório ainda é amplamente discutido, especialmente no que se refere a seu potencial efeito na coagulopatia. Em nosso estudo, avaliamos o efeito dos líquidos balanceados modernos na coagulação do sangue com o Rotem, uma vez que esses são usados com mais frequência na prática clínica atual e faltam dados sobre seu efeito na coagulação. De acordo com nossos resultados, a fase de iniciação da formação do coágulo nas vias extrínseca e intrínseca não é influenciada por qualquer dos tipos de líquidos administrados. Porém, a fase de propagação foi negativamente influenciada tanto por HES quanto por gelatina, enquanto a força do coágulo foi prejudicada apenas por HES. Rasmussen et al., em sua extensa metanálise de fluidoterapia perioperatória em relação à coagulopatia, também relataram que a administração de HES é seguida por enfraquecimento do coágulo, indicado por um parâmetro decrescente da amplitude máxima (*Maximal Amplitude* – AM), medido por

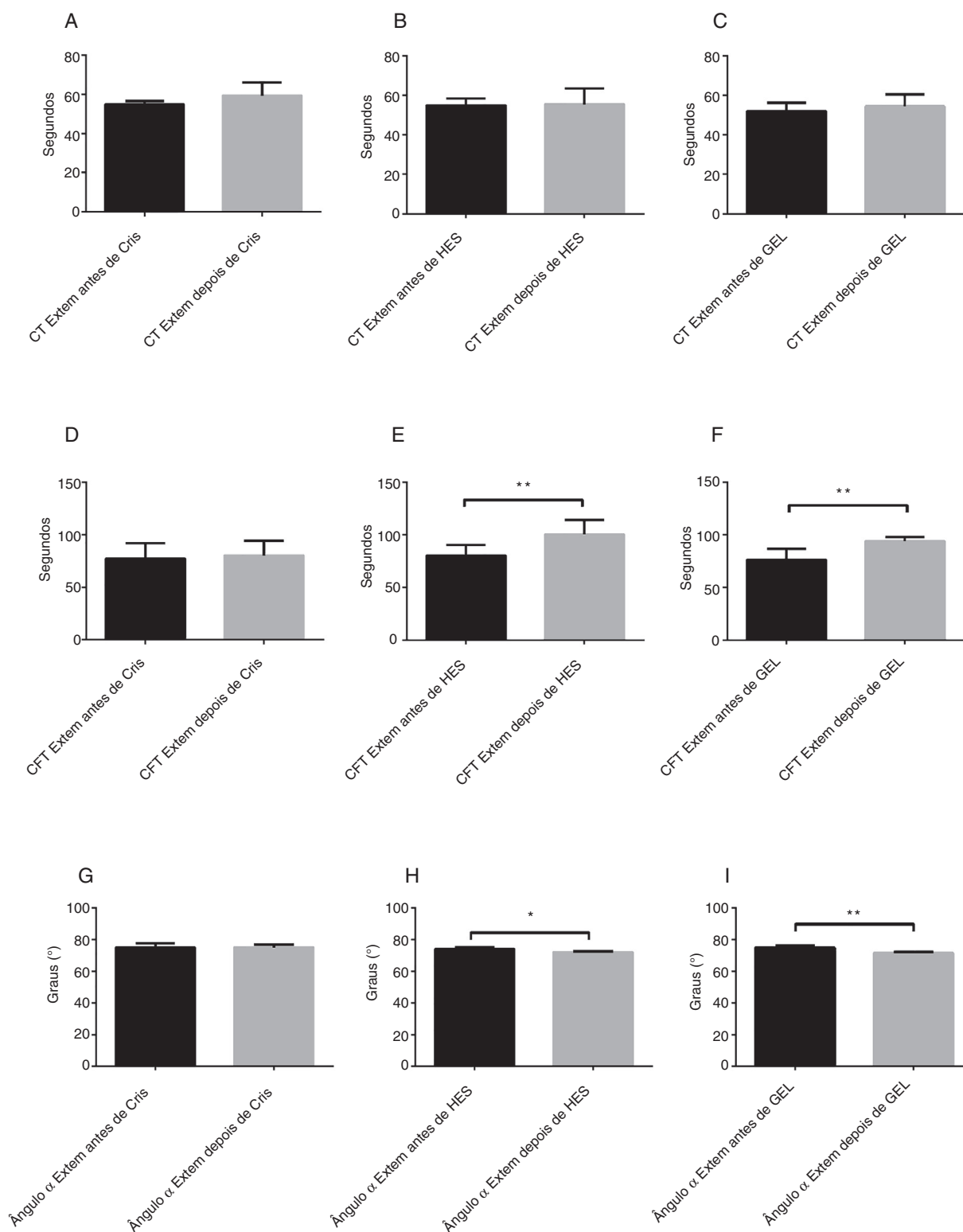


Figura 1 Parâmetros do Extem que descrevem as fases de iniciação e de propagação da formação do coágulo antes e depois da infusão de líquidos (medianas com intervalo interquartil). (A) CT, tempo de coagulação (representa o início da formação do coágulo) no grupo cristalóide (Cris); (B) CT, no grupo hidroxietilamido (HES); (C) CT, no grupo gelatina (GEL); (D) CFT, tempo de formação do coágulo (representa a propagação – velocidade de formação do coágulo) no grupo cristalóide (Cris); (E) CFT, no grupo hidroxietilamido (HES); (F) CFT, no grupo gelatina (GEL); (G) ângulo α (representa a propagação – velocidade de formação de coágulo) no grupo cristalóide (Cris); (H) ângulo α no grupo hidroxietilamido (HES); (I) ângulo α no grupo gelatina (GEL).

* Diferença significativa $p < 0,05$

** Diferença significativa $p < 0,01$.

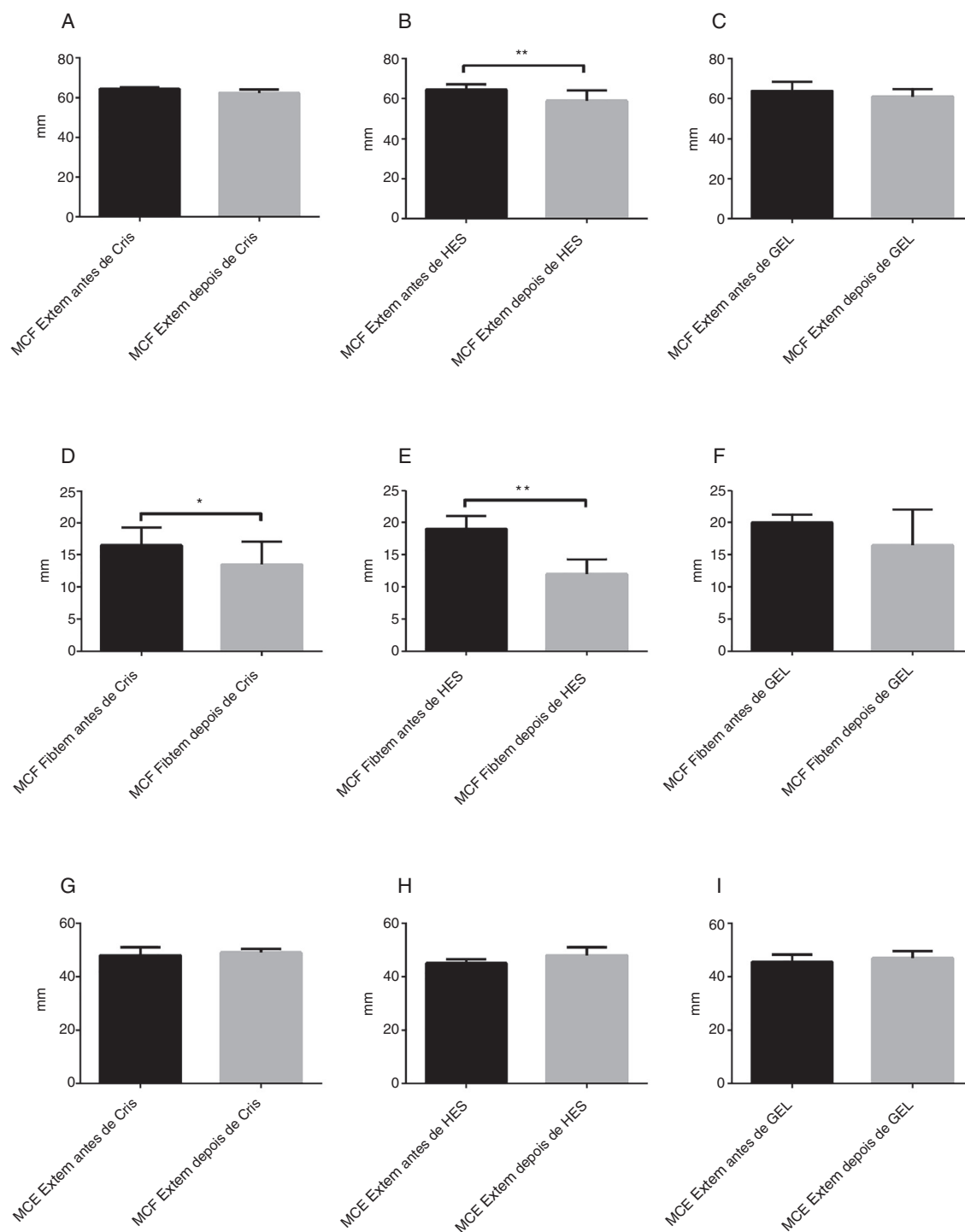


Figura 2 Parâmetros de Extrem e Fibtem que descrevem a força máxima do coágulo e a função das plaquetas antes e depois da infusão de líquidos (medianas com intervalo interquartil). (A) MCF Extrem, firmeza máxima do coágulo (representa a força máxima do coágulo) no grupo cristaloides (Cris); (B) MCF Extrem no grupo hidroxietilamido (HES); (C) MCF Extrem no grupo gelatina (GEL); (D) MCF Fibtem (representa a força máxima do coágulo após o bloqueio da função plaquetária, nível funcional de fibrinogênio) no grupo cristaloides (Cris); (E) MCF Fibtem no grupo hidroxietilamido (HES); (F) MCF Fibtem no grupo gelatina (GEL); (G) MCE Extrem, elasticidade máxima do coágulo no Extrem (diferença entre MCF Extrem e MCF Fibtem, representa função plaquetária) no grupo cristaloides (Cris); (H) MCE Extrem no grupo hidroxietilamido (HES); (I) MCE Extrem no grupo gelatina (GEL).

* Diferença significativa $p < 0,05$

** Diferença significativa $p < 0,01$.

Tabela 1 Diferenças não significativas da média $\pm$ DP dos parâmetros no Intem obtidos antes e depois da infusão de líquidos

Intem	CT (s)		CFT (s)		ângulo α ($^{\circ}$)		MCF (mm)	
	Média $\pm$ DP antes	Média $\pm$ DP depois	Média $\pm$ DP antes	Média $\pm$ DP depois	Média $\pm$ DP antes	Média $\pm$ DP depois	Média $\pm$ DP antes	Média $\pm$ DP depois
Cristaloide	169 $\pm$ 16	159 $\pm$ 28	84 $\pm$ 23	80 $\pm$ 24	73 $\pm$ 4	74 $\pm$ 5	60 $\pm$ 3	60 $\pm$ 4
HES	165 $\pm$ 13	152 $\pm$ 12	83 $\pm$ 29	86 $\pm$ 16	74 $\pm$ 4	74 $\pm$ 2	58 $\pm$ 6	56 $\pm$ 5
GEL	171 $\pm$ 27	142 $\pm$ 34	73 $\pm$ 13	78 $\pm$ 13	75 $\pm$ 3	74 $\pm$ 3	60 $\pm$ 4	60 $\pm$ 5

ângulo α , representa a propagação – velocidade de formação do coágulo; CFT, tempo de formação do coágulo; CT, tempo de coagulação (representa o início da formação do coágulo); GEL, gelatina; HES, hidroxietilamido; MCF, firmeza máxima do coágulo (representa a força máxima do coágulo).

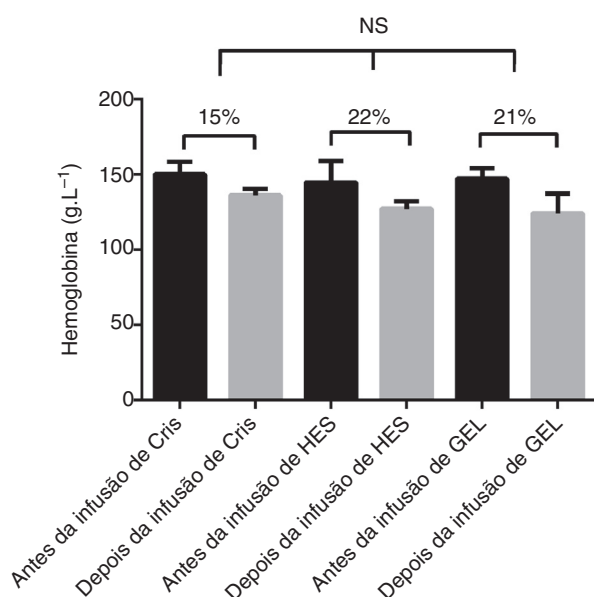


Figura 3 Níveis de hemoglobina antes e depois da infusão de diferentes tipos de líquidos (medianas com intervalo interquartil). Nível de hemoglobina antes e depois da infusão de cristaloides (Cris), hidroxietilamido (HES) e gelatina (GEL); %, representa a redução da hemoglobina antes e depois da infusão da solução líquida em percentagem. NS: diferença não significativa entre os níveis de redução da hemoglobina ($p > 0,05$).

trombelastografia.¹⁴ Nossos resultados também correspondem parcialmente aos do estudo conduzido por Sawhney et al. Eles relataram que a infusão de 1 L de HES em pacientes traumáticos prejudica mais a coagulação do que a gelatina.¹⁵ Schlomp e Cadamuro relataram que o HES, assim como a gelatina, diminuiu a firmeza máxima do coágulo tanto no Extem quanto no Fibtem.⁷ No entanto, não observamos um efeito semelhante da gelatina na coagulopatia ao usar um volume de apenas 500 mL — esse volume provavelmente não produziu efeito dilucional na coagulação. O fenômeno pode ser explicado pelo uso da solução balanceada moderna de gelatina (mais fisiológica) em nosso estudo, pelo uso de um volume menor e por fazer este estudo *in vivo*, e não *in vitro*, como os outros autores. Mauch e Madjpour et al. também relataram que o HES e a gelatina prejudicam a coagulação sanguínea, embora não tenham notado diferença significativa entre o HES e a gelatina, mas esses

autores usaram líquidos desbalanceados e o estudo foi feito com leitões.¹⁶ Por outro lado, publicamos recentemente um estudo feito *in vitro* no qual o efeito negativo do HES e da gelatina na coagulação também foi observado, mas a diluição da amostra de sangue foi mais alta em cerca de 20%.¹⁷ Podemos supor que quando um volume maior de líquido é usado, um distúrbio maior na coagulação pode estar presente.

A solução de cristaloides não causou hipocoagulação em qualquer dos parâmetros do Extem e do Intem, a despeito da redução no parâmetro MCF do Fibtem. Schlomp e Cadamuro não descobriram efeito dos cristaloides na hipocoagulação; além disso, relataram que houve uma redução do tempo de coagulação.⁷ Da mesma forma, Sawhney et al. relataram que houve efeito dos cristaloides na hipercoagulação após a infusão de 1 L em pacientes traumáticos.¹⁵ Ponschab et al. relataram distúrbio na coagulação sanguínea avaliada com Rotem em suínos, representado por pioria na fase de propagação da formação de fibrina e na força do coágulo quando um volume alto (1 L ou 3 L) foi infundido.¹⁸ Portanto, parece que o efeito dos cristaloides na coagulação depende do volume de infusão e do tipo de solução.

Seria ideal usar a análise de potência para calcular o número apropriado de avaliações necessário para prever diferenças significativas nos resultados; porém, não foi possível fazer isso em nosso estudo devido à falta de estudos semelhantes. Além disso, em estudos com humanos, é muito difícil avaliar um grande número de pacientes. Decidimos incluir 30 pacientes (10 em cada grupo) e usar o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon para amostras pareadas para analisar os parâmetros do Rotem. Resultados estatisticamente significativos foram encontrados nos resultados descritos pelo valor bicaudal de $p < 0,05$. Após encontrar diferenças significativas em nosso estudo com o método e o valor de p descritos, os resultados podem ser considerados como confiáveis, apesar do número relativamente baixo da amostra avaliada. Portanto, a análise de potência não é mais necessária.

A última questão, mas não a menos importante a ser discutida, era saber se o efeito dos líquidos na coagulopatia observado em nosso estudo não foi causado por um simples efeito dilucional do volume infundido ao paciente. Em função disso, o nível de hemoglobina foi medido antes e depois da infusão. Curiosamente, todos os tipos de soluções líquidas diminuíram o nível de hemoglobina de modo semelhante e não houve diferença estatisticamente significativa no percentual de redução entre os três grupos. Isso significa

que os três tipos de soluções líquidas produziram um grau semelhante de diluição e, portanto, um grau semelhante de coagulopatia dilucional seria esperado em todos os grupos avaliados. Como os nossos resultados não parecem mostrar isso, podemos considerar os resultados de nosso estudo confiáveis.

A limitação deste estudo parece ser o fato de que avaliamos a coagulação sanguínea em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos relativamente pequenos, que geralmente não são acompanhados de grande perda sanguínea. Porém, acreditamos que, em procedimentos desse tipo que apresentam baixo risco de sangramento, podemos avaliar o efeito direto dos cristaloides e coloides na coagulopatia de forma mais confiável, comparado com procedimentos com alto risco de sangramento. Por outro lado, em uma situação de enorme perda sanguínea, poderia ser esperado que a simples substituição do volume causasse a diluição dos fatores de coagulação e levasse à coagulopatia independentemente do tipo de solução administrada. Além disso, diferentes tipos de soluções líquidas podem agravar a coagulopatia já induzida.

Conclusão

O teste Extem para representar a via extrínseca da coagulação parece ser mais sensível ao efeito dos coloides e cristaloides balanceados modernos na coagulopatia. Em nosso estudo, o hidroxietilamido apresentou o efeito negativo mais óbvio na formação de coágulo, seguido pela gelatina e, finalmente, pelos cristaloides. O teste Intern para representar a via intrínseca da coagulação não foi influenciado negativamente por qualquer solução coloidal ou cristalóide.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este estudo foi apoiado por projetos do Ministério da Saúde para desenvolvimento conceitual da organização de pesquisa (nº. 00064203, Motol Hospital).

Referências

1. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369:2462–3.
2. Allen SJ. Fluid therapy and outcome: balance is best. *J Extra Corpor Technol*. 2014;46:28–32.
3. Kuca T, Butler MB, Erdogan M, et al. A comparison of balanced and unbalanced crystalloid solutions in surgery patient outcomes. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36:371–6.
4. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Saline versus balanced crystalloids for intravenous fluid therapy in the emergency department: study protocol for a cluster-randomized, multiple-crossover trial. *Trials*. 2017;18:178.
5. Marx G, Schuerholz T. Fluid-induced coagulopathy: does the type of fluid make a difference? *Crit Care*. 2010;14:118.
6. Shin HJ, Na HS, Do SH. The effects of acute normovolaemic haemodilution on peri-operative coagulation in total hip arthroplasty. *Anaesthesia*. 2015;70:304–9.
7. Schlimp CJ, Cadamuro J, Solomon C, et al. The effect of fibrinogen concentrate and factor XIII on thromboelastometry in 33% diluted blood with albumin, gelatine, hydroxyethyl starch or saline in vitro. *Blood Transfus*. 2013;11:510–7.
8. Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Crit Care Med*. 2010;38:464–70.
9. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, et al. Safety of gelatin for volume resuscitation – a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2012;38:1134–42.
10. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, et al. A systematic review on the rotational thromboelastometry (Rotem(R)) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24:114.
11. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:332–95.
12. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100.
13. Solomon C, Ranucci M, Hochleitner G, et al. Assessing the methodology for calculating platelet contribution to clot strength (platelet component) in thromboelastometry and thrombelastography. *Anesth Analg*. 2015;121:868–78.
14. Rasmussen KC, Secher NH, Pedersen T. Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: a systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4498.
15. Sawhney C, Subramanian A, Kaur M, et al. Assessment of hemostatic changes after crystalloid and colloid fluid preloading in trauma patients using standard coagulation parameters and thromboelastography. *Saudi J Anaesth*. 2013;7:48–56.
16. Mauch J, Madjdpour C, Kutter AP, et al. Effect of rapid fluid resuscitation using crystalloids or colloids on hemostasis in piglets. *Paediatr Anaesth*. 2013;23:258–64.
17. Sevcikova S, Vymazal T, Durila M. Effect of balanced crystalloid, gelatin and hydroxyethyl starch on coagulation detected by rotational thromboelastometry in vitro. *Clin Lab*. 2017;63:1691–700.
18. Ponschab M, Schochl H, Keibl C, et al. Preferential effects of low volume versus high volume replacement with crystalloid fluid in a hemorrhagic shock model in pigs. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:133.