



Controle de Danos: Abordando Precocemente a Coagulopatia no Trauma.

Traduzido por Vitor Henrique Palazzi – Liga Acadêmica de Medicina Militar

John B. Holcomb, MD, FACS, Don Jenkins, MD, FACS, Peter Rhee, MD, FACS, Jay Johannigman, MD, FS, FACS, Peter Mahoney, FRCA, RAMC, Sumeru Mehta, MD, E. Darrin Cox, MD, FACS, Michael J. Gehrke, MD, Greg J. Beilman, MD, FACS, Martin Schreiber, MD, FACS, Stephen F. Flaherty, MD, FACS, Kurt W. Grathwohl, MD, Phillip C. Spinella, MD, Jeremy G. Perkins, MD, Alec C. Beekley, MD, FACS, Neil R. McMullin, MD, Myung S. Park, MD, FACS, Ernest A. Gonzalez, MD, FACS, Charles E. Wade, PhD, Michael A. Dubick, PhD, C. William Schwab, MD, FACS, Fred A. Moore, MD, FACS, Howard R. Champion, FRCS, David B. Hoyt, MD, FACS, and John R. Hess, MD, MPH, FACP

J Trauma. 2007;62:307–310

O rápido progresso no atendimento ao trauma ocorre quando os resultados da pesquisa translacional são prontamente integrados à prática clínica. A experiência com um alto volume de vítimas gravemente feridas acelera o processo.¹ Historicamente, essas condições convergiram em tempos de conflito, melhorar o atendimento às vítimas de combate e, posteriormente, o de pacientes civis traumatizados.^{1,2} Nas vítimas mais gravemente feridas, sabemos que quando a tríade letal de hipotermia, acidose e coagulopatia está presente, a morte é iminente.³ O ensinamento atual é de que se evite atingir essas condições usando uma "cirurgia de controle de danos."⁴⁻⁶ No entanto, a prática de ressuscitação convencional para o controle de danos se concentra na reversão rápida da acidose e prevenção da hipotermia e técnicas cirúrgicas com foco em controlar hemorragia e contaminação. O tratamento direto da coagulopatia tem sido relativamente negligenciado, visto como um subproduto da ressuscitação, hemodiluição e hipotermia, e atrasado pela logística do banco de sangue. Em um hospital de combate, o controle de danos aborda toda a tríade letal imediatamente na admissão da vítima.^{7,8}

Ao demonstrar que nas pessoas gravemente feridas por trauma a coagulopatia está presente na admissão, estudos recentes têm trazido de volta à luz a importância de tratar este transtorno em um estágio precoce.⁹⁻¹² Relatórios apontaram que a solução de Ringer com lactato e solução salina normal foram capazes de aumentar a lesão de reperfusão e a adesão leucócitos levando a concluir que as diretrizes de ressuscitação com base em cristaloides dos "guidelines" de suporte de vida em trauma pré-hospitalar (PHTLS) e suporte avançado de vida em trauma (ATLS) podem piorar a presença de acidose e coagulopatia em casos graves de pacientes com traumatismos e, possivelmente, aumentar a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS).¹³⁻¹⁷ Foi demonstrada a segurança da retenção de hemácias em pacientes hemodinamicamente estáveis,¹⁸ e os riscos associados à transfusão de sangue são bem descritos.^{19,20} Além disso, a transfusão em massa em vítimas militares e civis foi associada a um risco aumentado de morte.²¹⁻²³ Juntas, essas observações sugerem que a maioria gravemente ferido pode precisar de uma abordagem de ressuscitação sob medida especificamente às suas necessidades. No entanto, mesmo nos maiores

centros de trauma civis, pacientes com ferimentos que apresentassem sérios riscos à vida, como aqueles com transfusão maciça com mais de 10 unidades de hemácias nas primeiras 24 horas, são incomuns e constituem apenas 1% a 2% de toda a população de pacientes, tornando difícil desenvolver e testar novos conceitos de ressuscitação.²¹ Pelo fato de 7% das vítimas de combate requerem transfusão massiva, tivemos a oportunidade de observar os efeitos de novas estratégias de ressuscitação nos hospitais de combate do Iraque e Afeganistão.

As munições militares usadas no sudoeste da Ásia podem infligir graves lesões multissistêmicas em combatentes e civis. Esses pacientes frequentemente eram levados ao pessoal médico-militar norte americano logo após serem feridos. Ao contrário dos sistemas civis, onde o tratamento da coagulopatia é frequentemente limitado pela logística padrão do banco de sangue, no Iraque, frequentemente temos acesso imediato a PRBCs e plasma AB ou A descongelado, e acesso rápido a plaquetas de aférese, crioprecipitado pré-agrupado, sangue total fresco, e rFVIIa, conforme indicado.²⁴⁻²⁹ Assim, a oportunidade de avaliar formal e rapidamente o tratamento da coagulopatia do trauma torna-se plausível.

Os pacientes com trauma que sofrem lesões mais graves (cerca de 10%) também representam a maioria das internações e mortes por trauma. Uma atenção considerável foi dirigida aos detalhes técnicos da cirurgia de controle de danos para reverter a acidose e hipotermia presentes na admissão. Menos atenção tem sido direcionada para reverter a coagulopatia relacionada à perda de sangue que está presente ao mesmo tempo. A experiência clínica na Operação Iraqui Freedom e na Operação Enduring Freedom sugere que a coagulopatia pode estar presente no momento da admissão antes da administração de fluido de ressuscitação significativo, como consequência da disfunção do fator de coagulação induzida por acidose e falha da ativação plaquetária induzida pela hipotermia. Falhas em

reconhecer e resolver imediatamente a coagulopatia encontrada em pacientes gravemente feridos podem ser associadas a vários fatores. A maioria dos estudos de coagulopatia induzida por trauma mediu as mudanças laboratoriais que acontecem na UTI após diluição com cristalóide e PRBCs, e concluíram que a coagulopatia poderia ser totalmente explicada pela ressuscitação e / ou hipotermia.³⁰ O objetivo dos esforços de ressuscitação de choque no passado tem sido principalmente para ajustar a pressão arterial e produção de urina e para reverter os distúrbios metabólicos associados à isquemia associada à perda aguda de sangue.^{31,32} Embora estes objetivos sejam obviamente importantes, os estudos que apoiam este conceito foram baseados em estudos controlados de hemorragia animal, e os resultados não foram avaliados em ensaios humanos randomizados.³³⁻³⁵ Além disso, os benefícios potenciais de mitigar a lesão de reperfusão induzida por isquemia após cristalóide padrão não foram totalmente reconhecidos.^{14,36} Além disso, estudos recentes de ressuscitação negligenciaram a importância de um atendimento pré-hospitalar integrado e coerente, bem como um plano de ressuscitação de choque que incorpora o tratamento intravascular da coagulopatia no ambiente intra-hospitalar.^{32,37} Finalmente, a geração atual de clínicos foi ensinada a não usar plasma como fluido de reanimação.³⁸ Concordamos que os métodos de ressuscitação padrão atuais são políticas adequadas para aproximadamente 90% dos traumas de pacientes que não estão em choque e são hipercoaguláveis após lesão.³⁹⁻⁴² No entanto, para cerca de 10% das vítimas que constituem os feridos mais graves - que estão em choque e são coagulopáticos, e representam potenciais mortes evitáveis por causas hemorrágicas, o plasma líquido pode ser o fluido de ressuscitação ideal atualmente disponível.⁴³⁻⁵⁰

Com base em (1) estudos clínicos civis anteriores, (2) recomendações de uma conferência de consenso internacional na transfusão massiva precoce para trauma, 51 e (3) experiência considerável na guerra atual,

pensamos que os pacientes em alta risco de coagulopatia podem ser prontamente identificados na admissão e assim dado um tratamento simultâneo de hipotermia, acidose e coagulopatia. A hipotermia, um fator independente para o aumento da mortalidade em pacientes com trauma, foi um foco para prevenção e tratamento 52-54, mas as recomendações de treinamento e equipamento do Comitê de Atenção a Baixas em Combate Tático e do Teatro Conjunto ao Sistema de Trayna tornaram a hipotermia um achado incomum.⁵⁵ A acidose prejudica significativamente as taxas de produção de trombina, crítica para a função de coagulação ideal 56 e, portanto, é agressivamente gerenciada pelo uso de THAM (*trometamol; tris-hydroxymethyl aminomethane; (CH₂OH)₃C-NH₂*) e reposição volêmica com componentes sanguíneos uma vez que a hemostase é obtida, seguindo com a restauração de um lactato sanguíneo normal, déficit de base ou pH, mas não como prioridade. A ressuscitação de controle de danos, como uma intervenção estruturada, começa imediatamente após a avaliação inicial rápida no setor de emergências (ED -Emergency Department) e progride para o centro cirúrgico e finalmente para a UTI. Todos os esforços são direcionados para este objetivo por meio de testes repetidos de ponto de atendimento e o uso de múltiplos hemoderivados e drogas prontamente disponíveis no cenário, embora em diferentes proporções e montantes. Comparado com a prática civil, a ressuscitação de controle de danos e seus esforços são amplamente concluídos no centro cirúrgico, com pouca necessidade de reanimação na UTI. Alcançar esse objetivo rapidamente no centro cirúrgico pode permitir uma mudança na cirurgia de controle de danos para atender também intervenções cirúrgicas definitivas, incluindo técnicas sofisticadas de salvamento de membros e melhores resultados.

Na vítima gravemente ferida, a ressuscitação de controle de danos consiste em duas partes e é iniciada dentro de minutos após chegada no PS. Primeiro, a ressuscitação é limitada para manter a pressão arterial em

aproximadamente 90 mm Hg, evitando o retorno de sangramento de vasos recentemente coagulados 15,17,39,57-62 Segundo, a restauração do volume intravascular é realizada usando plasma descongelado como fluido de ressuscitação primário em pelo menos 1: 1 ou proporção de 1: 2 com PRBCs (concentrado de hemácias). 8,10,48 –50 Nossa experiência clínica inicial mostra que essas taxas diminuem a mortalidade em vítimas com ferimentos semelhantes (Borgman MA, et al. dados não publicados). FVIIa recombinante é ocasionalmente usado junto com as primeiras unidades de células vermelhas e conforme necessário durante a ressuscitação. Para vítimas que necessitarão de ressuscitação contínua, o banco de sangue é notificado para ativar o protocolo de transfusão massiva e entregar na sala de operação 6 unidades de plasma, 6 unidades de PRBCs, 6 pacotes de plaquetas e 10 unidades de crioprecipitado armazenado em refrigeradores individuais. 50 Os mais gravemente feridos deste grupo também recebem todo sangue fresco como fluido de ressuscitação. 47,63 Refrigeradores adicionais, contendo a mesma mistura de hemoderivados, são fornecidos caso sejam necessários até que o pedido de transfusão massiva seja encerrado. O uso de cristalóides é minimizado e serve principalmente como um carreador de drogas e para manter as linhas abertas entre as unidades de hemoderivados. Em combate, vítimas que requerem grande ressuscitação (10 - 40 unidades de produtos sanguíneos), encontramos tão pouco quanto 5 L a 8 L de cristalóide que são utilizados durante as primeiras 24 horas, representando uma diminuição de pelo menos 50% quando comparado com práticas padrão atuais de ressuscitação. Usando a abordagem de ressuscitação de controle de danos, a falta de sangramento coagulopático intraoperatório tem sido notável, permitindo aos cirurgiões se concentrarem no sangramento cirúrgico. Pacientes tratados desta forma quase sempre chegam à UTI aquecidos, euvolêmicos e não acidóticos, com INR normal e edema mínimo. Na

maioria dos pacientes, as anormalidades da tríade letal são ausente. Esses pacientes parecem ser facilmente ventilados e muito mais rapidamente extubados do que os pacientes com perda de sangue semelhante tratados com os volumes de ressuscitação cristalóide padrão. Estes reconhecidamente anedóticos, mas convincentes, nos levam a questionar ainda mais o uso excessivo de ressuscitação com cristaloides e começar a formular hipóteses que podem ser testadas para demonstrar os efeitos benéficos do controle preventivo da coagulopatia. Pela primeira vez na guerra dos EUA, dados para todas as vítimas de trauma no conflito atual no sudoeste da Ásia entraram em um registro de trauma (JTTR) .64 Uma equipe de pesquisa de combate implantada está sendo enviada ao cenário pela primeira vez desde o Vietnã, operando sob os mesmos padrões aprovação do IRB, conforme praticado nos Estados Unidos. Fatos coletados por esta equipe, juntamente com os dados de resultados do JTTR, permitirá uma análise dos efeitos da ressuscitação com plasma descongelado, sangue total fresco, administração de rFVIIa e cristalóide limitado. Além disso, esforço concentrado será necessário para descrever os mecanismos que causam o início da coagulopatia de trauma presente na admissão. Os efeitos clínicos e consequências da ressuscitação de controle de danos serão mensuráveis nos resultados do paciente. Saberemos se estivermos salvando soldados mais gravemente feridos, se a redução da coagulopatia e do edema levam a melhores resultados e, em última análise, se estamos criando mais exposição de sangue ou menos. Nós vamos, em breve, ter dados suficientes para avaliar todos os benefícios da ressuscitação de controle de danos na população de feridos graves por quem é mais importante. Como no passado, a observação perceptiva, discussão cuidadosa e análise criteriosa sobre cuidados médicos durante a guerra de médicos militares experientes, cirurgiões e cientistas, em conjunto com nossos colegas civis, irão gerar recomendações para novas e melhores práticas médicas, com modificações contínuas conforme mais

experiência, pesquisa e desenvolvimento produzirem novas informações relevantes.1,2

Referências

1. DeBakey ME. *The torch that illuminates: lessons from military medicine.* *Mil Med.* 1996;161:711–716.
2. Pruitt BA Jr. *Combat casualty care and surgical progress.* *Ann Surg.* 2006;243:715–729.
3. Moore EE, Thomas G. *Orr Memorial Lecture. Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis, and coagulopathy syndrome.* *Am J Surg.* 1996;172:405–410.
4. Rotondo MF, Zonies DH. *The damage control sequence and underlying logic.* *Surg Clin North Am.* 1997;77:761–777.
5. Schwab CW. *Introduction: damage control at the start of 21st century.* *Injury.* 2004;35:639–641.
6. Holcomb JB, Helling TS, Hirshberg A. *Military, civilian, and rural application of the damage control philosophy.* *Mil Med.* 2001; 168:490–493.
7. Hess JR, Holcomb JB, Hoyt DB. *Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma.* *Transfusion.* 2006;46:685–686.
8. McMullin NR, Holcomb JB, Sondeen JL. *Hemostatic resuscitation.* In Vincent JL (ed.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2006.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006; pp 265–278.
9. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. *Acute traumatic coagulopathy.* *J Trauma.* 2003;54:1127–1130.
10. Hirshberg A, Dugas M, Banez EI, Scott BG, Wall MJ Jr, Mattox KL. *Minimizing dilutional coagulopathy in exsanguinating hemorrhage: a computer simulation.* *J Trauma.* 2003;54:454–463.
11. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. *Early coagulopathy predicts mortality in trauma.* *J Trauma.* 2003;55:39–44.
12. Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD. *Blood component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients.* *J Trauma.* 1993;34:481–487.
13. Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, et al. *Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after*

- hemorrhagic shock. *J Trauma*. 1997;42:602–606; discussion 606–607.
14. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26:115–121.
 15. Rhee P, Wang D, Ruff P, et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Crit Care Med*. 2000;28:74–78.
 16. Ayuste EC, Chen H, Koustova E, et al. Hepatic and pulmonary apoptosis after hemorrhagic shock in swine can be reduced through modifications of conventional Ringer's solution. *J Trauma*. 2006; 60:52–63.
 17. Rhee P, Koustova E, Alam HB. Searching for the optimal resuscitation method: recommendations for the initial fluid resuscitation of combat casualties. *J Trauma*. 2003;54(Suppl):S52–S62.
 18. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, 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: 409–417.
 19. Sheppard FR, Moore EE, Johnson JL, et al. Transfusion-induced leukocyte IL-8 gene expression is avoided by the use of human polymerized hemoglobin. *J Trauma*. 2004;57:720–725.
 20. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, et al. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma*. 2003;54:898–905; discussion 905–907.
 21. Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, Edelman BB, Hess JR. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion*. 2004; 44:809–813.
 22. Eastridge BJ, Owsley J, Sebesta J, et al. Admission physiology criteria following injury on the battlefield predict medical resource utilization and patient mortality. *J Trauma*. 2006;61:820–823.
 23. Hoyt DB. A clinical review of bleeding dilemmas in trauma. *Semin Hematol*. 2004;41(Suppl):40–43.
 24. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma*. 2005;59:8–18.
 25. Jeroukhimov I, Jewelewicz D, Zaias J, et al. Early injection of highdose recombinant factor VIIa decreases blood loss and prolongs time from injury to death in experimental liver injury. *J Trauma*. 2002; 53:1053–1057.
 26. Martinowitz U, Zaarur M, Yaron BL, Blumenfeld A, Martonovits G. Treating traumatic bleeding in a combat setting: possible role of recombinant activated factor VII. *Mil Med*. 2004; 169(Suppl):16–18.
 27. McMullin NR, Kauvar DS, Currier HM, et al. The clinical and laboratory response to recombinant factor VIIa in trauma and surgical patients with acquired coagulopathy. *Curr Surg*. 2006; 63:246–251.
 28. Mohr AM, Holcomb JB, Dutton RP, Duranteau J. Recombinant activated factor VIIa and hemostasis in critical care: a focus on trauma. *Crit Care*. 2005;9(Suppl):S37–S42.
 29. Holcomb JB. Use of recombinant activated factor VII to treat the acquired coagulopathy of trauma. *J Trauma*. 2005;58:1298–1303.
 30. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, et al. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused patient: Hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma*. 1997;42:857–862.
 31. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma*. 1996;41:769–774.
 32. Moore FA, McKinley BA, Moore EE, et al. Inflammation and the host response to injury, a large-scale collaborative project: patient-oriented research core—standard operating procedures for clinical care. III. Guidelines for shock resuscitation. *J Trauma*. 2006;61:82–89.
 33. Carrico CJ, Canizaro PC, Shires GT. Fluid resuscitation following injury: rationale for the use of balanced salt solutions. *Crit Care Med*. 1976;4:46–54.
 34. Moore FD, Shires GT. Moderation. *Anesth Analg*. 1968;47:506–508.
 35. McClelland RN, Shires GT, Baxter CR, Coln CD, Carrico CJ. Balanced salt solution in the treatment of hemorrhagic shock. *JAMA*. 1967;199:830–834.
 36. Alam HB, Stanton K, Koustova E, et al. Effect of different resuscitation strategies on neutrophil activation in a swine model of hemorrhagic shock. *Resuscitation*. 2004;60:91–99.
 37. Holcomb JB. Methods for improved hemorrhage control. *Crit Care*. 2004;8(Suppl):S57–S60.
 38. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative

- Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology.* 2006;105:198–208.
39. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, et al. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1999;46:216–223.
 40. Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, et al. Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in uncontrolled hemorrhagic shock swine model. *J Trauma.* 2006;61:57–65.
 41. Watts DD, Trask A, Soeken K, et al. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma.* 1998;44:846–854.
 42. American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support.* Chicago: American College of Surgeons, 1994.
 43. Traverso LW, Hollenbach SJ, Bolin RB, Langford MJ, DeGuzman LR. Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: II. Colloid solutions. *J Trauma.* 1986;26:176–182.
 44. Traverso LW, Lee WP, Langford MJ. Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: I. Crystalloid solutions. *J Trauma.* 1986; 26:168–175.
 45. Barbee RW, Kline JA, Watts JA. A comparison of resuscitation with packed red blood cells and whole blood following hemorrhagic shock in canines. *Shock.* 1999;12:449–453.
 46. Mohr R, Goor DA, Yellin A, Moshkovitz Y, Shinfeld A, Martinowitz U. Fresh blood units contain large potent platelets that improve hemostasis after open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:650–654.
 47. Repine TB, Perkins JG, Kauvar DS, Blackburne L. The use of fresh whole blood in massive transfusion. *J Trauma.* 2006;60(Suppl):S59–S69.
 48. Ho AM, Dion PW, Cheng CA, et al. A mathematical model for fresh frozen plasma transfusion strategies during major trauma resuscitation with ongoing hemorrhage. *Can J Surg.* 2005;48:470–478.
 49. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma.* 2006;60(Suppl):S51–S8.
 50. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma.* 2006;60(Suppl):S91–S6.
 51. Holcomb JB, Hess JR. Early massive trauma transfusion: Current state of the art. *J Trauma.* 2006;60(Suppl):S1–S9.
 52. Arthurs Z, Cuadrado D, Beekley A, et al. The impact of hypothermia on trauma care at the 31st combat support hospital. *Am J Surg.* 2006;191:610–614.
 53. Gentilello LM, Jurkovich GJ, Stark MS, Hassantash SA, O'Keefe GE. Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized, prospective study. *Ann Surg.* 1997; 226:439–447; discussion 447–449.
 54. Martin RS, Kilgo PD, Miller PR, et al. Injury-associated hypothermia: an analysis of the 2004 National Trauma Data Bank. *Shock.* 2005;24:114–118.
 55. Salomone JP, Pons PT, eds. *PHTLS Basic and Advanced Prehospital Trauma Life Support: Military Edition.* 6th ed. St. Louis: Mosby; 2006.
 56. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM, Delgado AV, Holcomb JB. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *J Trauma.* 2005;58:1002–1009; discussion 1009–1010.
 57. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med.* 1994;331:1105–1109.
 58. Cannon WB, Fraser J, Cowell EM. The preventive treatment of wound shock. *JAMA.* 1918;70:618–621.
 59. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma.* 2002;52:1141–1146.
 60. Holcomb JB. Fluid resuscitation in modern combat casualty care: lessons learned from Somalia. *J Trauma.* 2003;54(Suppl):S46–S51.
 61. Sondeen JL, Coppes VG, Holcomb JB. Blood pressure at which rebleeding occurs after resuscitation in swine with aortic injury. *J Trauma.* 2003;54(Suppl):S110–S117.
 62. Beecher HK. Preparation of battle casualties for surgery. *Ann Surg.* 1945;21:769–792.
 63. Kauvar DS, Holcomb JB, Norris GC, Hess JR. Fresh whole blood transfusion: a controversial military practice. *J Trauma.* 2006; 61:181–184.
 64. Eastridge BJ, Jenkins D, Flaherty S, Schiller H, Holcomb JB. Trauma system development in a theater of war: experiences from Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom. *J Trauma.* 2006;61:1366–1373.