República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019024249-0 A2

(22) Data do Depósito: 18/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 02/06/2020

(54) Título: MÉTODOS E TRATAMENTO DE TRAUMA

(51) Int. Cl.: A61K 35/14; A61P 9/00.

(30) Prioridade Unionista: 19/05/2017 US 62/508,783.

(71) Depositante(es): NEW HEALTH SCIENCES, INC..

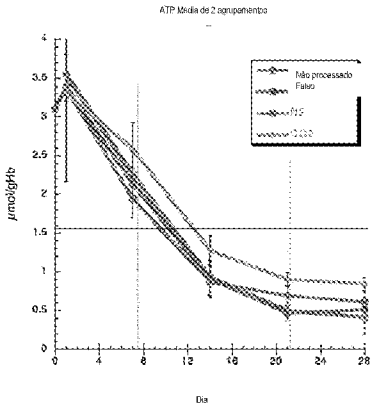
(72) Inventor(es): ANDREW DUNHAM; TATSURO YOSHIDA.

(86) Pedido PCT: PCT US2018033404 de 18/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/213714 de 22/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 18/11/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a métodos para a reversão de choque hemorrágico ou trauma hemorrágico.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção para **"MÉTODOS E TRATAMENTO DE TRAUMA"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

[0001] Este pedido reivindica prioridade do Pedido Provisório US 62/508.783, depositado em 19 de maio de 2017, o qual é incorporado por referência em sua totalidade.

DIREITOS DO GOVERNO

[0002] A presente invenção foi feita com o apoio do governo dos Estados Unidos sob R44HL132172 concedido pelo Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue. O governo tem certos direitos sobre a invenção.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0003] A presente invenção refere-se ao tratamento de trauma e choque hemorrágico.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0004] Em 2010, houve 5,1 milhões de mortes por lesões, superando o número de mortes por HIV, tuberculose e malária combinadas (3,8 milhões). Ver Norton, *et al.,* "Global Health Injuries" no *The NEJM*, 368: 1723-30 (2013) ("Norton 2013") (aqui incorporado por referência na sua totalidade). As lesões incluem lesões não intencionais (por exemplo, incidentes no trânsito, quedas e queimaduras) e lesões intencionais (por exemplo, automutilação, violência interpessoal, guerra e conflito). Ver Norton 2013. O número de mortes por lesões aumentou 24% entre 1990 e 2010, em todo o mundo, e aumentou 23% entre 2000 e 2010, nos Estados Unidos. Ver Norton 2013. Além disso, pelo menos 20% de todas as mortes por trauma são o resultado de lesões sobreviventes e, portanto, podem ser evitadas com o cuidado ideal. Fox *et al.,* "Earlier Endpoints are Required for Hemorrhagic Shock Trials Among Severely Injured Patients." Shock, 47: 567-73 (2017) (aqui incorporado por referência na sua totalidade). A porcentagem de mor-

tes evitáveis torna imperativo o desenvolvimento de terapia para complicações evitáveis que levam à mortalidade.

[0005] Os ferimentos penetrantes (por exemplo, tiros ou facadas) e traumatismo contuso (por exemplo, queda ou acidente automobilístico) são as principais causas de trauma hemorrágico. O choque resultante é uma condição de suprimento inadequado de oxigênio aos tecidos devido a hemorragia maciça, causando débito de oxigênio, metabolismo anaeróbico e aumento do nível de lactato plasmático. A falha em reverter o choque restaurando a circulação e a liberação de oxigênio pode resultar em danos permanentes aos tecidos, falência de múltiplos órgãos e mortalidade.

[0006] As sequelas clínicas de trauma hemorrágico e choque incluem mortalidade por exsanguinação dentro de várias horas após o trauma e após 24 horas de morbidade por trauma e transfusão maciça. Essa morbidade inclui falência de múltiplos órgãos, incluindo pulmão, rim, fígado por coagulopatia ou inflamação traumática aguda e infecção/sepse por modulação imune relacionada à transfusão; ambas as morbidades são aumentadas pela menor qualidade dos produtos sanguíneos transfundidos, bem como pelo maior volume de pRBC transfundido.

[0007] Uma abordagem para o tratamento de choque hemorrágico é o uso de cristaloides para ressuscitação. No entanto, o uso de cristaloides resulta em aumento da morbimortalidade por causar coagulopatia induzida por trauma. Por pelo menos esse motivo, é recomendada a administração precoce de componentes sanguíneos para reverter o choque causado por trauma hemorrágico. Os glóbulos vermelhos compactados (pRBCs) são transfundidos em um paciente com trauma hemorrágico para restaurar o volume sanguíneo perdido, restaurar a capacidade de transporte de oxigênio em pacientes e restaurar o metabolismo oxidativo no tecido do metabolismo anaeróbico. No entanto,

o uso de pRBCs não apresenta riscos de complicações, incluindo incompatibilidade de antígenos, transmissão de patógenos, sobrecarga circulatória e degradação de pRBCs durante o armazenamento ex vivo.

[0008] Quando armazenado convencionalmente, o sangue armazenado sofre uma deterioração constante que está associada a várias lesões de armazenamento, incluindo, entre outras, hemólise, degradação da hemoglobina e concentrações reduzidas de ATP e 2,3-DPG. Quando transfundidos em um paciente, os efeitos da deterioração constante durante o armazenamento se manifestam, por exemplo, como uma redução na recuperação in vivo de 24 horas. A rápida diminuição do hematócrito que resulta da recuperação reduzida de 24 horas, quando grave, pode resultar em reação tardia à transfusão hemolítica (DHTR). Outras complicações, por exemplo, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) e imunomodulação relacionada à transfusão (TRIM) estão associadas à transfusão de sangue armazenado, embora a identificação das causas subjacentes permaneça incerta.

[0009] Mesmo quando transfundidos dentro do atual limite de 6 semanas, os glóbulos vermelhos armazenados tendem a exibir uma qualidade inferior (por exemplo, fração aumentada de glóbulos vermelhos removidos; capacidade comprometida de troca de oxigênio; deformabilidade reduzida) e toxicidade aumentada, geralmente manifestada como sequelas clínicas da terapia de transfusão. Um grande e crescente número de artigos na literatura apoia essa visão. Ver Zimring, "Established and theoretical factors to consider in assessing the red cell storage lesion," *Blood*, 125:2185-90 (2015); Zhu *et al.*, "Impaired adenosine-5'- triphosphate release from red blood cells promotes their adhesion to endothelial cells: a mechanism of hypoxemia after transfusion," *Critical care medicine*, 39:2478-86 (2011); Weinberg

et al., "Red blood cell age and potentiation of transfusion-related pathology in trauma patients," *Transfusion*, 51 :867-73 (2011); Spinella *et al.,* "Does the storage duration of blood products affect outcomes in critically ill patients?" *Transfusion* 51:1644-50 (2011); Roback *et al.,* "Insufficient nitric oxide bioavailability: a hypothesis to explain adverse effects of red blood cell transfusion," *Transfusion*, 51:859-66 (2011); Reynolds *et al.,* "The transfusion problem: role of aberrant S-nitrosylation," *Transfusion*, 51:852-8 (2011); Kim-Shapiro *et al.,* "Storage lesion: role of red blood cell breakdown," *Transfusion*, 51:844-51 (2011); Jy *et al.,* "Microparticles in stored red blood cells as potential mediators of transfusion complications," *Transfusion*, 51:886-93 (2011); Hod *et al.,* "Transfusion of human volunteers with older, stored red blood cells produces extravascular hemolysis and circulating non-transferrin-bound iron," *Blood*, 118:6675-82 (2011); Flegel *et al.,* "Does prolonged storage of red blood cells cause harm?" British journal of haematology 165:3-16 (2014); Redlin *et al.,* "Red blood cell storage duration is associated with various clinical outcomes in pediatric cardiac surgery," *Transfusion medicine and hemotherapy*: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie 41:146-51 (2014); Rogers *et al.,* "Storage duration of red blood cell transfusion and Clostridium difficile infection: a within person comparison," *PLoS One* 9:e89332 (2014); Spinella *et al.,* "Properties of stored red blood cells: understanding immune and vascular reactivity," *Transfusion* 51:894-900 (2011); Brown *et al.,* "Length of red cell unit storage and risk for delirium after cardiac surgery, " *Anesth Analg,* 119:242-50 (2014); Wang *et al.,* "Transfusion of older stored blood worsens outcomes in canines depending on the presence and severity of pneumonia," *Transfusion*, 54:1712-24 (2014); Liu *et al.,* "Mechanism of faster NO scavenging by older stored red blood cells," Redox biology, 2:211-9 (2014); Prestia *et al.,* "Transfusion of stored blood impairs

host defenses against Gram-negative pathogens in mice," *Transfusion* 54:2842-51 (2014); D'Alessandro *et al.,* "An update on red blood cell storage lesions, as gleaned through biochemistry and omics technologies," Transfusion, 55:205-19 (2015) (incorporada por referência em sua totalidade). Um extenso corpo de estudos in vitro mostra inequivocamente a degradação de hemácias (lesões de armazenamento) durante o armazenamento convencional. Um corpo de estudos metabolômicos emergentes mostra o desenvolvimento de lesões de armazenamento no nível molecular. Ver Roback *et al.,* "Metabolomics of AS-1 RBCs Storage," *Transfusion medicine reviews* (2014); D'Alessandro *et al.,* "Metabolomics of AS-5 RBCs supernatants following routine storage," *Vox sanguinis* (2014); D'Alessandro *et al.,* "Routine storage of red blood cell (RBC) units in additive solution-3: a comprehensive investigation of the RBC metabolome," *Transfusion* 55:1155-68 (2015); D'Alessandro *et al.,* "Red blood cell storage in additive solution-7 preserves energy and redox metabolism: a metabolomics approach," *Transfusion* (2015); Wither *et al.,* "Hemoglobin oxidation at functional amino acid residues during routine storage of red blood cells," *Transfusion* (2015); D'Alessandro *et al.,* "Citrate metabolism in red blood cells stored in additive solution-3," Transfusion (2016); D'Alessandro *et al.,* "Omics markers of the red cell storage lesion and metabolic linkage," *Blood Transfus*, 15: 137-44 (2017) (aqui incorporado por referência em sua totalidade). É necessário reduzir ou impedir essa degradação para aumentar a eficácia das transfusões (mais distribuição de O_2 a tecidos periféricos imediatamente após a transfusão) e reduzir a mortalidade por trauma hemorrágico.

[0010] O dano oxidativo inicia muitas lesões de armazenamento de glóbulos vermelhos no sangue convencionalmente armazenado e suas consequências a jusante; assim, são necessários métodos para reduzir a extensão do estresse oxidativo para reduzir as lesões de ar-

mazenamento de hemácias. Várias abordagens foram desenvolvidas com o objetivo de minimizar as lesões de armazenamento e melhorar os resultados da transfusão. As abordagens incluem soluções aditivas (por exemplo, Patente US 4.769.318 de Hamasaki et al. e Patente US 4.880.786 de Sasakawa et al. Patente US 6.447.987 de Hess et al.), armazenamento congelado (ver Patente US 6.413.713 de Serebrennikov Chaplin *et al.,* "Blood Cells for Transfusion", Blood, 59: 1118-20 (1982), e Valeri *et al.,* "The survival, function, and hemolysis of human RBCs stored at 4 degrees C in additive solution (AS-1, AS-3, or AS-5) for 42 days and then biochemically modified, frozen, thawed, washed, and stored at 4 degrees C in sodium chloride and glucose solution for 24 hours," *Transfusion*, 40:1341-5 (2000)) (aqui incorporado por referência em sua totalidade).

[0011] Uma abordagem que provou ser bem-sucedida na melhoria da qualidade do sangue e na extensão de sua utilidade é através da depleção de oxigênio e armazenamento sob condições anaeróbicas. Entre os benefícios de armazenar sangue sob condições de falta de oxigênio estão os níveis aprimorados de ATP e 2,3-DPG e a hemólise reduzida. A patente US 5.624.794 de Bitensky *et al.,* patente US 6.162.396 de Bitensky et al. e a patente US 5.476.764 de Bitensky (aqui incorporada por referência em sua totalidade) referem-se ao armazenamento de células sanguíneas em condições de falta de oxigênio. A Patente US 5.789.151 de Bitensky et al. refere-se a soluções aditivas para armazenamento de sangue (aqui incorporadas por referência na sua totalidade). A patente US 6.162.396 de Bitensky et al. (a patente '396) (aqui incorporada por referência na íntegra) descreve sacos de armazenamento anaeróbicos para armazenamento de sangue que compreendem uma camada externa impermeável ao oxigênio, uma camada interna compatível com glóbulo vermelho (RBCs) que é permeável ao oxigênio e com um depurador de oxigênio colocado entre as camadas

interna e externa.

[0012] O armazenamento de sangue em condições de depleção de oxigênio também pode resultar em níveis reduzidos de micropartículas, redução na perda de deformabilidade, redução da oxidação de lipídeos e proteínas e maior sobrevivência pós-transfusão quando comparado ao sangue armazenado em condições convencionais. Ver Yoshida *et al.,* "The effects of additive solution pH and metabolic rejuvenation on anaerobic storage of red cells," *Transfusion* 48:2096-2105 (2008) and Yoshida, T., *et al.,* "Reduction of microparticle generation during anaerobic storage of red blood cells" *Transfusion*, 52, 83A (2012) (aqui incorporado por referência em sua totalidade). As RBCs armazenadas anaerobicamente proporcionam ainda maior recuperação in vivo 24 horas após transfusão autóloga, níveis mais altos de 2,3-DPG e ATP, hemólise mais baixa e remodelação benéfica da via metabólica. Ver Reisz et al. "Oxidative modifications of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase regulate metabolic reprogramming of stored red blood cells," Blood, 128:e32-42 (2016); and Yoshida *et al.,* "Extended storage of red blood cells under anaerobic conditions," *Vox sanguinis* 92:22-31 (2007) (aqui incorporado por referência em sua totalidade).

[0013] Na presente descrição, demonstramos que o sangue reduzido em oxigênio (OR) ou reduzido em oxigênio e dióxido de carbono (OCR) de ratos fornece ATP e 2,3-DPG aprimorados durante o armazenamento em comparação com o sangue convencionalmente armazenado, como foi demonstrado anteriormente usando sangue humano. Assim, espera-se que as RBCs de ratos OR ou OCR tenham reduções semelhantes nas micropartículas, deformabilidade aprimorada, menor oxidação de lipídeos e proteínas e maior sobrevida pós transfusão.

[0014] Aqui, demonstramos pela primeira vez que o sangue OR e OCR em ratos proporciona melhorias surpreendentes nos resultados clí-

nicos quando transfundidos para tratar traumas hemorrágicos. Usando um modelo de ressuscitação por choque hemorrágico em ratos, mostramos que as RBCs OR ou OCR proporcionam menores danos aos órgãos em relação ao sangue convencionalmente armazenado. Além disso, as RBCs OR ou OCR permitem a reversão do estado de choque usando volumes de pRBC menores. Finalmente, as RBCs OR ou OCR, quando transfundidas para tratar o choque hemorrágico, estabilizam mais rapidamente a hemodinâmica em comparação com as pRBCs armazenadas convencionalmente com a mesma duração de armazenamento.

[0015] RBCs OR e OCR fornecem métodos aprimorados para tratamento de trauma, resultando em exsanguinação para reduzir a mortalidade e morbidade em relação ao sangue armazenado convencionalmente. RBCs OR e OCR proporcionam redução da insuficiência do órgão, incluindo reduções nos níveis de marcadores de danos pulmonar e hepático. RBCs OR e OCR fornecem ainda reduções nas quantidades de sangue necessárias para restaurar e estabilizar a função hemodinâmica. Assim, RBCs OR e OCR podem reduzir o volume de hemácias necessárias para a terapia de transfusão no tratamento de traumas hemorrágicos. A qualidade aprimorada de OR e OCR, além das melhorias demonstradas anteriormente na capacidade das RBCs armazenadas para distribuir oxigênio também fornece reduções inesperadas nos danos, morbidade e mortalidade de órgãos associados a trauma.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0016] A presente descrição fornece e inclui um método para o tratamento de pressão arterial média baixa em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo fornecer sangue reduzido em oxigênio armazenado com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento, em que a pressão arterial média no

indivíduo em necessidade do mesmo é aumentado após o fornecimento de sangue reduzido em oxigênio ao indivíduo em necessidade e em que a pressão arterial média baixa é devida a trauma hemorrágico.

[0017] A presente descrição fornece e inclui um método para reduzir a quantidade de sangue necessária para transfusão em um paciente com trauma em necessidade do mesmo compreendendo fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

[0018] A presente descrição fornece e inclui um método para reduzir o choque hemorrágico em um paciente com trauma em necessidade do mesmo compreendendo fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento, em que o paciente com trauma compreende um nível de lactato entre 0,5 e 2,5 milimols por litro (mmol/L) antes do fornecimento e em que o choque hemorrágico é revertido.

[0019] A presente descrição fornece e inclui um método para reduzir uma lesão hepática em um paciente com trauma com necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

[0020] A presente descrição fornece e inclui um método para reduzir a insuficiência renal em um paciente com trauma hemorrágico com necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

[0021] A presente descrição fornece e inclui um método de redução de lesão pulmonar em um paciente com trauma hemorrágico com necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer de sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0022] A presente descrição é fornecida com referência aos desenhos anexos, em que:

[0023] A Figura 1 é um gráfico que apresenta os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, comparando os níveis de ATP em RBCs convencionalmente armazenadas (não processadas; controle), controle falso (SC), RBCs reduzidos de oxigênio (N_2; OR) e RBCs reduzidas de oxigênio e dióxido de carbono (CO_2; OCR).

[0024] A Figura 2 é um gráfico que apresenta os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, comparando os níveis de 2,3-DPG de RBCs convencionalmente armazenadas (não processadas; controle), controle falso (SC), RBCs reduzidos de oxigênio (N_2; OR) e RBCs reduzidos em oxigênio e dióxido de carbono (CO_2; OCR).

[0025] A Figura 3 é um gráfico que apresenta os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, apresentando uma comparação da porcentagem de recuperação de controle, falso, OR-RBCs e OCR-RBCs transfundidos em um animal.

[0026] As Figuras 4A e 4B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, apresentando uma comparação da porcentagem de hematócrito em animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 4A) ou 3 semanas (Fig. 4B). A BL (linha de base) identifica os animais que não estão em condições de choque. O choque identifica os animais em choque hemorrágico. O R inicial identifica um período de ressuscitação de 10 minutos. O R posterior identifica um período de ressuscitação de 60 minutos.

[0027] As Figuras 5A e 5B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descri-

ção, fornecendo uma comparação da pressão arterial média (MAP) em animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 5A) ou 3 semanas (Fig. 5B). A BL (linha de base) identifica os animais que não estão em condições de choque. O choque identifica os animais em choque hemorrágico. O R inicial identifica um período de ressuscitação de 10 minutos. O R posterior identifica um período de ressuscitação de 60 minutos.

[0028] As Figuras 6A e 6B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação do percentual de volume de sangue fornecido aos animais durante a ressuscitação após 10, 20, 30, 45 e 60 minutos. O controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 6A) ou 3 semanas (Fig. 6B) são comparados.

[0029] As Figuras 7A e 7B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da quantidade de lactato em animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 7A) ou 3 semanas (Fig. 7B). A BL (linha de base) identifica os animais que não estão em condições de choque. O choque identifica os animais em choque hemorrágico. O R inicial identifica um período de ressuscitação de 10 minutos. O R posterior identifica um período de ressuscitação de 60 minutos.

[0030] As Figuras 8A e 8B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da quantidade de glicose em animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 8A) ou 3 semanas (Fig. 8B). A BL (linha de base) identifica os animais que não estão em condições de choque. O choque identifica os animais em choque hemorrágico. O R inicial identifica um período de ressuscitação de 10 minutos. O R posterior identi-

fica um período de ressuscitação de 60 minutos.

[0031] As Figuras 9A e 9B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da quantidade de AST em animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 9A) ou 3 semanas (Fig. 9B).

[0032] As Figuras 10A e 10B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da quantidade de ALT em animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 10A) ou 3 semanas (Fig. 10B).

[0033] As Figuras 11A e 11B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da quantidade de creatinina sérica em animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 11A) ou 3 semanas (Fig. 11B).

[0034] As Figuras 12A e 12B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da quantidade de nitrogênio de ureia no sangue (BUN) em animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 12A) ou 3 semanas (Fig. 12B).

[0035] As Figuras 13A e 13B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da quantidade de CXCL1 hepático de animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 13A) ou 3 semanas (Fig. 13B).

[0036] As Figuras 14A e 14B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da quantidade de CXCL1 no baço

de animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 14A) ou 3 semanas (Fig. 14B).

[0037] As Figuras 15A e 15B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da quantidade de CXCL1 pulmonar de animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 15A) ou 3 semanas (Fig. 15B).

[0038] As Figuras 16A e 16B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da quantidade de lipocalina associada a gelatinose de neutrófilo urinário (u-NGAL) em animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 16A) ou 3 semanas (Fig. 16B).

[0039] As Figuras 17A e 17B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da porcentagem de neutrófilos CD45+ em animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 17A) ou 3 semanas (Fig. 17B).

[0040] As Figuras 18A e 18B são gráficos que apresentam os resultados de uma modalidade exemplar de acordo com a presente descrição, fornecendo uma comparação da quantidade de IL-6 em animais ressuscitados com controle, OR-RBCs e OCR-RBCs armazenados por 1 semana (Fig. 18A) ou 3 semanas (Fig. 18B).

[0041] Os exemplos aqui apresentados ilustram várias modalidades da presente descrição, mas não devem ser interpretados como limitantes do escopo da presente descrição de nenhuma maneira.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0042] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem fornecer um paciente com trauma hemorrágico com sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio de 20%

ou menos antes e durante o armazenamento. Os métodos também proporcionam o fornecimento de um paciente com trauma hemorrágico com sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio entre 15 e 20% antes e durante o armazenamento. Os métodos também proporcionam o fornecimento de um paciente com trauma hemorrágico com sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio entre 10 e 15% antes e durante o armazenamento. Os métodos também proporcionam o fornecimento de um paciente com trauma hemorrágico com sangue armazenado reduzido em oxigênio que tem uma saturação de oxigênio entre 5 e 10% antes e durante o armazenamento. Os métodos também proporcionam o fornecimento de um paciente com trauma hemorrágico com sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio entre 3 e 5% antes e durante o armazenamento.

[0043] Os métodos também proporcionam o fornecimento de sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento para transfusão para uma pessoa com choque hemorrágico. Os métodos também proporcionam o fornecimento de sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento para transfusão para uma pessoa com trauma hemorrágico. Também estão incluídos métodos que compreendem a transfusão de sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento para um paciente com um risco aumentado de trauma devido à cirurgia. Métodos que fornecem sangue armazenado com oxigênio reduzido com uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos incluem fornecer sangue armazenado com oxigênio reduzido com uma saturação inicial de oxigênio de 10% ou

menos. Os métodos para fornecer sangue armazenado com oxigênio reduzido com uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos incluem ainda fornecer sangue armazenado com oxigênio reduzido com uma saturação inicial de oxigênio de 5% ou menos. Os métodos para fornecer sangue armazenado com oxigênio reduzido com uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos incluem ainda fornecer sangue armazenado com oxigênio reduzido com uma saturação inicial de oxigênio de 3% ou menos.

[0044] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem fornecer sangue armazenado com oxigênio reduzido para o tratamento de trauma com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento por um período de armazenamento de pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo menos 5 semanas ou pelo menos 6 semanas. Os métodos também proporcionam o fornecimento de sangue armazenado com oxigênio reduzido para o tratamento de trauma com saturação de oxigênio de 15% ou menos após um período de armazenamento de pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo menos 5 semanas ou pelo menos 6 semanas. Os métodos também proporcionam o fornecimento de sangue armazenado com oxigênio reduzido para o tratamento de trauma com saturação de oxigênio de 10% ou menos após um período de armazenamento de pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo menos 5 semanas ou pelo menos 6 semanas. Os métodos provêm ainda o fornecimento de sangue armazenado com oxigênio reduzido para o tratamento de trauma com uma saturação de oxigênio de 5% ou menos antes e durante o armazenamento por um período de armazenamento de pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo

menos 5 semanas ou pelo menos 6 semanas. Os métodos ainda proporcionam o fornecimento de sangue armazenado com oxigênio reduzido para o tratamento de trauma com saturação de oxigênio de 3% ou menos após um período de armazenamento de pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo menos 5 semanas ou pelo menos 6 semanas. Os métodos também proporcionam o fornecimento de sangue armazenado com oxigênio reduzido para o tratamento de trauma com saturação de oxigênio entre 3 e 5% após um período de armazenamento de pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo menos 5 semanas ou pelo menos 6 semanas. Os métodos também proporcionam o fornecimento de sangue armazenado com oxigênio reduzido para o tratamento de trauma com saturação de oxigênio entre 5 e 10% após um período de armazenamento de pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo menos 5 semanas ou pelo menos 6 semanas. Os métodos também proporcionam o fornecimento de sangue armazenado com oxigênio reduzido para o tratamento de trauma com saturação de oxigênio entre 10 e 15% após um período de armazenamento de pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo menos 5 semanas ou pelo menos 6 semanas. Os métodos também proporcionam o fornecimento de sangue armazenado com oxigênio reduzido para o tratamento de trauma com saturação de oxigênio entre 15 e 20% após um período de armazenamento de pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo menos 5 semanas ou pelo menos 6 semanas.

[0045] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem fornecer um paciente com trauma com sangue armazenado com oxigênio

reduzido que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, um paciente com trauma sofre de traumatismo craniano, ferida penetrante, traumatismo contuso, lesão por queda ou lesão por acidente de carro. Em outro aspecto, um paciente com trauma é um paciente traumatológico hemorrágico. Ainda em outro aspecto, um paciente com trauma é hemorrágico devido a cirurgia, ferida penetrante, trauma por força contundente, lesão devido a queda ou lesão por acidente de carro.

[0046] Em um aspecto da presente descrição, um paciente com trauma ou paciente hemorrágico é um indivíduo em necessidade de sangue armazenado em OR e OCR. Em aspectos da presente descrição, um paciente com trauma é um paciente com trauma hemorrágico que precisa de uma ou mais unidades de sangue como terapia de transfusão. Em aspectos da presente descrição, um paciente com trauma é um paciente com trauma hemorrágico em necessidade de duas ou mais unidades de sangue como terapia de transfusão. Em aspectos da presente descrição, um paciente com trauma é um paciente com trauma hemorrágico que precisa de três ou mais unidades de sangue como terapia de transfusão.

[0047] Em um aspecto da presente descrição, um paciente com trauma é um paciente em choque hemorrágico. Em um aspecto, um paciente com trauma está em choque hemorrágico devido a um traumatismo craniano, ferida penetrante, traumatismo contuso, lesão por queda ou ferimento por acidente de carro. Em aspectos da presente descrição, um paciente com trauma hemorrágico é um paciente com uma hemorragia de classe I. Em outro aspecto, um paciente com trauma hemorrágico é um paciente com hemorragia de classe II. Em outro aspecto, um paciente com trauma hemorrágico é um paciente com hemorragia de classe III. Em outro aspecto, um paciente com trauma hemorrágico é um paciente com hemorragia de classe IV. Em

um aspecto da presente descrição, um paciente com trauma hemorrágico perde até 15% do volume de sangue. Em outro aspecto, um paciente com trauma hemorrágico perde entre 15 e 30% do volume sanguíneo. Em outro aspecto, um paciente com trauma hemorrágico perde entre 30 e 40% do volume sanguíneo. Além disso, um paciente com trauma hemorrágico perde mais de 40% do volume sanguíneo.

[0048] A presente descrição fornece e inclui um paciente com necessidade de terapia de transfusão com RBCs OR ou OCR exibe um ou mais sinais selecionados do grupo que consiste em pressão arterial média diminuída, hematócrito diminuído, lactato aumentado, aumento de lactato, glicose aumentada, aumento de aspartato aminotransferase (AST), aumento da alanina aminotransferase (ALT), aumento da lipocalina associada a neutrófilos na gelatina da urina (u-NGAL), aumento da creatinina sérica e aumento do nitrogênio da ureia no sangue. Em um aspecto da presente descrição, um paciente com necessidade de terapia de transfusão com RBCs OR ou OCR é um paciente com trauma hemorrágico com uma pressão arterial média diminuída. A presente descrição fornece e inclui um paciente em necessidade de terapia de transfusão com RBCs OR ou OCR exibe aumento de aspartato aminotransferase (AST) e aumento de alanina aminotransferase (ALT). A presente descrição fornece e inclui um paciente que precisa de terapia de transfusão com hemácias OR ou OCR exibe diminuição da pressão arterial média e aumento de lactato. A presente descrição fornece e inclui um paciente que precisa de terapia de transfusão com hemácias OR ou OCR exibe aumento de aspartato aminotransferase (AST), aumento de alanina aminotransferase (ALT) e aumento de nitrogênio da ureia no sangue. A presente descrição fornece e inclui um paciente em necessidade de terapia de transfusão com RBCs OR ou OCR exibe aumento de aspartato aminotransferase (AST), aumento de alanina aminotransferase (ALT), aumento de cresatina sérica e au-

mento de nitrogênio da ureia no sangue A presente descrição fornece e inclui um paciente em necessidade de terapia de transfusão com hemácias OR ou OCR exibe aumento de lactato e aumento de glicose. A presente descrição fornece e inclui um paciente com necessidade de terapia de transfusão com hemácias OR ou OCR exibindo aumento da lipocalina associada à gelatinase de neutrófilo na urina (u-NGAL), aumento da creatinina sérica e aumento do nitrogênio da ureia no sangue.

[0049] Em outro aspecto, um paciente em necessidade de terapia de transfusão com hemácias OR ou OCR é um paciente com trauma hemorrágico com um hematócrito diminuído. Em outro aspecto, um paciente em necessidade de terapia de transfusão com hemácias OR ou OCR é um paciente com trauma hemorrágico com aumento de lactato. Ainda em outro aspecto, um paciente com necessidade de terapia de transfusão com hemácias OR ou OCR é um paciente com trauma hemorrágico com glicose aumentada. Em um aspecto adicional, um paciente com trauma hemorrágico com aumento em aspartato aminotransferase (AST). Em outro aspecto, um paciente em necessidade de terapia de transfusão com hemácias OR ou OCR é um paciente com trauma hemorrágico com aumento de alanina aminotransferase (ATL). Em outro aspecto, um paciente com necessidade de terapia de transfusão com hemácias OR ou OCR é um paciente com trauma hemorrágico com aumento da lipocalina associada à gelocalinase de neutrófilo na urina com neutrófilos (u-NGAL). Em outro aspecto, um paciente em necessidade de terapia de transfusão com hemácias OR ou OCR é um paciente com trauma hemorrágico com aumento de creatinina sérica. Em outro aspecto, um paciente em necessidade de terapia de transfusão com hemácias OR ou OCR é um paciente com trauma hemorrágico com aumento de nitrogênio de ureia no sangue.

[0050] Em um aspecto da presente descrição, o sangue armaze-

nado em OR e OCR para uso em terapia de transfusão de um paciente com trauma em necessidade do mesmo tem uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos. Em outro aspecto, o sangue armazenado em OR e OCR tem uma saturação inicial de oxigênio de 10% ou menos. Em outro aspecto, o sangue armazenado em OR e OCR apresenta uma saturação inicial de oxigênio de 5% ou menos. Em outro aspecto, o sangue armazenado em OR e OCR tem uma saturação inicial de oxigênio de 3% ou menos.

[0051] Em um aspecto da presente descrição, o sangue armazenado no OCR para uso em terapia de transfusão de um paciente com trauma tem um pCO_2 (a 37°C) entre 10 e 40 mmHg. Em outro aspecto, o sangue armazenado na OCR possui um pCO_2 inicial entre 10 e 30 mmHg. Em outro aspecto, o sangue armazenado no OCR possui um pCO_2 inicial entre 10 e 20 mmHg. Em outro aspecto, o sangue armazenado no OCR possui um pCO_2 inicial entre 10 e 15 mmHg. Ainda em outro aspecto, o sangue armazenado em OCR possui um pCO_2 inicial menor que 10 mmHg.

[0052] Em um aspecto da presente descrição, o sangue armazenado em OR e OCR para uso em terapia de transfusão de um paciente com trauma em necessidade do mesmo tem uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos e é armazenado por menos de 2 dias.. Em um aspecto, o sangue armazenado em OR e OCR tem uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos e é armazenado por menos de 7 dias. Em outro aspecto, o sangue armazenado em OR e OCR tem uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos e é armazenado por menos de 14 dias. Em outro aspecto, o sangue armazenado com oxigênio reduzido tem uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos e é armazenado por menos de 21 dias. Em outro aspecto, o sangue armazenado com oxigênio reduzido para uso em terapia de transfusão de um paciente com trauma com uma saturação inicial de

oxigênio de 20% ou menos é armazenado por menos de 28 dias. Em outro aspecto, o sangue armazenado com oxigênio reduzido tem uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos e é armazenado por menos de 35 dias. Em outro aspecto, o sangue armazenado com oxigênio reduzido tem uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos e é armazenado por menos de 42 dias. Em outro aspecto, o sangue armazenado com oxigênio reduzido tem uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos e é armazenado por menos de 45 dias. Em um aspecto da presente descrição, o sangue armazenado em OR e OCR tem uma saturação de oxigênio de 20% ou menos durante o armazenamento.

[0053] O sangue adequado para os métodos de uso de acordo com a presente descrição para uso em terapia de transfusão de um paciente com trauma em necessidade do mesmo compreende sangue armazenado com oxigênio reduzido com um anticoagulante. Em um aspecto da presente descrição, os glóbulos vermelhos com oxigênio reduzido são armazenados por até 3 semanas para produzir sangue armazenado com oxigênio reduzido. Em outro aspecto, o sangue armazenado com oxigênio reduzido geralmente compreende ainda uma solução aditiva. As soluções aditivas adequadas de acordo com a presente descrição incluem AS-1, AS-3 (Nutricel®), AS-5, SAGM, PAGG-SM, PAGG-GM, MAP, AS-7, ESOL-5, EAS61, OFAS1, OFAS3 e combinações dos mesmos. Em um aspecto, a solução aditiva é adicionada no momento da separação dos componentes. Em um aspecto, a solução aditiva é AS-1. Em outro aspecto, a solução aditiva é AS-3. Em outros aspectos, a solução aditiva é o SAGM.

[0054] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem o aumento da pressão arterial média (MAP) em um paciente com trauma hemorrágico em necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue armazenado com

oxigênio reduzido que tem uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes para e durante o armazenamento. Em um aspecto, a pressão arterial média é aumentada entre 20 e 60%. Em outro aspecto, a pressão arterial média é aumentada entre 30 e 60%. Em outro aspecto, a pressão arterial média de um paciente com trauma recebendo terapia de transfusão de sangue OR ou OCR é aumentada entre 30 e 50%. Ainda em outro aspecto, a pressão arterial média é aumentada entre 30 e 60%. Em um aspecto adicional, a pressão arterial média de um paciente com trauma que recebe terapia de transfusão de sangue OR ou OCR aumenta entre 30 e 40%. Em um aspecto, a pressão arterial média é aumentada em pelo menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 ou 90% a mais que a pressão arterial média de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0055] Em um aspecto da presente descrição, a pressão arterial média é aumentada em pelo menos 1,5 vezes. Em outro aspecto, a pressão arterial média de um paciente com trauma recebendo terapia de transfusão de sangue OR ou OCR é aumentada em pelo menos 2 vezes. Em outro aspecto, a pressão arterial média é aumentada entre 1 e 2 vezes. Em um aspecto da presente descrição, a pressão arterial média de um paciente com trauma que recebe terapia de transfusão de sangue OR ou OCR é aumentada em pelo menos 10 mmHg, pelo menos 20 mmHg, pelo menos 30 mmHg, pelo menos 40 mmHg, pelo menos 50 mmHg ou pelo menos 60 mmHg. Em outro aspecto, a pressão arterial média de um paciente com trauma recebendo terapia de transfusão de sangue OR ou OCR é aumentada entre 20 e 50 mmHg. Em outro aspecto, a pressão arterial média é aumentada entre 30 e 50 mmHg.

[0056] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem o aumento da pressão arterial média em um paciente com trauma hemorrágico em necessidade de terapia de transfusão entre 70 e 110

mmHg compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue armazenado com oxigênio reduzido que tem uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes para e durante o armazenamento. Em outro aspecto, a pressão arterial média de um paciente com trauma recebendo terapia de transfusão de sangue OR ou OCR é aumentada para pelo menos 70 mmHg. Em outro aspecto, a pressão arterial média de um paciente com trauma recebendo terapia de transfusão de sangue OR ou OCR é aumentada para pelo menos 80 mmHg. Ainda em outro aspecto, a pressão arterial média é aumentada para pelo menos 90 mmHg. Em outro aspecto, a pressão arterial média é aumentada para pelo menos 100 mmHg. Em um aspecto da presente descrição, a pressão arterial média em um indivíduo com necessidade disso permanece entre 70 e 110 mmHg por pelo menos 1 hora após a transfusão. Em outro aspecto, a pressão arterial média permanece entre 70 e 110 mmHg por pelo menos 2 horas após a transfusão. Ainda em outro aspecto, a pressão arterial média permanece entre 70 e 105 mmHg por pelo menos 3 horas após a transfusão. Em outro aspecto, a pressão arterial média permanece entre 70 e 110 mmHg por pelo menos 4 horas após a transfusão. Em outro aspecto, a pressão arterial média permanece entre 70 e 110 mmHg por pelo menos 5 horas após a transfusão.

[0057] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem o aumento da pressão arterial média em um paciente com trauma com necessidade de terapia de transfusão a uma taxa mais rápida que a pressão arterial média de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente compreendendo fornecer de oxigênio reduzido a um paciente com trauma sangue armazenado com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, a pressão arterial média de um paciente transfundido com sangue OR ou OCR é restaurada dentro dos parâmetros fisi-

ológicos normais na metade do tempo, quando comparada ao sangue armazenado convencionalmente.

[0058] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução da quantidade de sangue armazenado necessário para transfusão em um paciente com trauma hemorrágico em necessidade de terapia de transfusão, compreendendo fornecer a um paciente com trauma com sangue armazenado com oxigênio reduzido que tem uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é entre 10 e 90% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessário. Em outro aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é entre 10 e 30% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessário. Em outro aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é entre 20 e 50% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessário. Em outro aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é entre 20 e 80% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessário. Em outro aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é entre 30 e 80% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessário. Ainda em outro aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é entre 40 e 85% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessário. Em um aspecto adicional, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é entre 50 e 90% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessário.

[0059] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução da quantidade de sangue armazenado necessário para trans-

fusão em um paciente com trauma hemorrágico em necessidade de terapia de transfusão em pelo menos 10% ou menos compreendendo fornecer a um paciente com trauma com sangue armazenado com oxigênio reduzido que tem uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é pelo menos 20% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessária. Em outro aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é pelo menos 30% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessária. Ainda em outro aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é pelo menos 40% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessária. Em um aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é pelo menos 50% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessária. Ainda em outro aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é pelo menos 60% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessário. Em outro aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão é pelo menos 70% menor que a quantidade de sangue armazenado convencionalmente necessária. Em um aspecto adicional, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão está entre cerca de 10 e 20%, cerca de 20 e 30%, cerca de 30 e 40%, cerca de 40 e 50%, cerca de 50 e 60%, cerca de 60 e 70 %, cerca de 70 e 80%, cerca de 80 e 90%, ou cerca de 90 e 95% menos que a quantidade de sangue convencionalmente armazenada necessária. Em outro aspecto, a quantidade de sangue OR armazenado necessária para transfusão em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão está entre 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%, 50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80%,

80 e 90% ou 90 e 95% menos do que a quantidade de sangue convencionalmente armazenada necessária.

[0060] A depuração de lactato é um biomarcador para ressuscitação de choque hemorrágico. Ver Hashmi *et al.*, "Predictors of mortality in geriatric trauma patients: a systematic review and meta-analysis," *The journal of trauma and acute care surgery*, 76:894-901 (2014); Regnier *et al.*, "Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients," *Anesthesiology*, 117: 1276-88 (2012); e Zhang *et al.*, "Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis," *Critical care medicine*, 42:2118-25 (2014) ("Zhang 2014") (aqui incorporado por referência na íntegra). O valor clínico da depuração do lactato é útil na previsão do resultado de pacientes com choque séptico e pacientes graves sem choque circulatório evidente. O lactato elevado é um indicador de resultado clínico adverso e sua rápida depuração está universalmente associada a um resultado melhorado na população heterogênea de pacientes na ICU ou ED. Ver Zhang 2014. Os níveis reduzidos de lactato em animais ressuscitados com RBCs de OR comparados com as RBCs convencionais apoiam a noção de que a ressuscitação com RBCs de OR pode melhorar significativamente o resultado clínico dos pacientes. Ver as figuras 7 A e 7B.

[0061] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução no nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue armazenado com oxigênio reduzido (OR) que tem uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes para e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de lactato é reduzido entre 10 e 90%. Em um aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão entre 10 e 50%. Em outro as-

pecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão entre 20 e 40%. Em outro aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão entre 50 e 90%. Ainda em um aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão entre 60 e 90%. Em outro aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão entre 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%, 50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80% ou 80 e 90%. Em outro aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão em pelo menos 10%. Em outro aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão em pelo menos 20%. Em um aspecto adicional, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão em pelo menos 30, pelo menos 40, pelo menos 50, pelo menos 60, pelo menos 70, pelo menos 80 ou pelo menos 30 pelo menos 90%.

[0062] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução de níveis elevados de lactato em um paciente com trauma com necessidade de terapia de transfusão para entre cerca de 0,5 e cerca de 2,5 mmol/L, compreendendo fornecer a um paciente com trauma sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma com necessidade de terapia de transfusão é reduzido para entre cerca de 0,9 e cerca de 2 mmol/L. Em um aspecto, o nível de lactato em um

paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão é reduzido para entre cerca de 0,9 e cerca de 1,7 mmol/L. Em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente necessitado de terapia de transfusão é reduzido para entre cerca de 1,4 e cerca de 2,4 mmol/L. Em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão é reduzido para entre 1,7 e 2,5 mmol/L. Ainda em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão é reduzido para menos de cerca de 2,5 mmol/L. Em um aspecto adicional, o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão é reduzido para menos de cerca de 2,0 mmol/L. Em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma com necessidade de terapia de transfusão é reduzido para menos de cerca de 1,5 mmol/L. Em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão é reduzido para menos de cerca de 1,0 mmol/L. Ainda em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma com necessidade de terapia de transfusão é reduzido para entre cerca de 0,5 e cerca de 1,0 mmol/L.

[0063] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução de níveis elevados de lactato em um paciente com trauma com necessidade de terapia de transfusão para entre 0,5 e 2,5 mmol/L, compreendendo fornecer a um paciente com trauma sangue reduzido de oxigênio armazenado com saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de lactato em um paciente com necessidade de terapia de transfusão é reduzido para entre 0,9 e 2 mmol/L. Em um aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão é reduzido para entre 0,9 e 1,7 mmol/L. Em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão é reduzido para entre 1,4 e 2,4 mmol/L. Em outro aspecto,

o nível de lactato em um paciente com trauma com necessidade de terapia de transfusão é reduzido para entre 1,7 e 2,5 mmol/L. Em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma com necessidade de terapia de transfusão é reduzido para entre 0,5 e 1 mmol/L.

[0064] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução de níveis elevados de lactato em um paciente com trauma hemorrágico em necessidade de terapia de transfusão para menos que 4 mmol/L compreendendo fornecer a um paciente com trauma sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão é reduzido para menos de 3 mmol/L. Ainda em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão é reduzido para menos de 2,5 mmol/L. Em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente é reduzido para menos de 2,3 mmol/L. Em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma com necessidade de terapia de transfusão é reduzido para menos de 2 mmol/L. Em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma com necessidade de terapia de transfusão é reduzido para menos de 2 mmol/L. Em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão é reduzido para menos de 1,5 mmol/L. Em outro aspecto, o nível de lactato em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão é reduzido para menos de 1 mmol/L.

[0065] O nível de glicose no sangue também é conhecido por ser um indicador de resultados em vários padrões de doenças e, particularmente, em pacientes com trauma. Os pacientes com trauma são mais propensos a maus resultados devido à hiperglicemia que outros pacientes críticos. Ver Kreutziger *et al.*,"Admission blood glucose pre-

dicted hemorrhagic shock in multiple trauma patients," *Injury*, 46: 15-20 (2015) (aqui incorporado por referência em sua totalidade). Estudos que avaliam a relação de pacientes com hiperglicemia e trauma precoces examinaram a hiperglicemia precoce em três possíveis pontos de corte: glicose ≥ 110 mg/dL, glicose ≥ 150 mg/dL e glicose ≥ 200 mg/dL. Ver Laird *et al.*, "Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients," *J Trauma*, 56:1058-62 (2004) (incorporado por referência na sua totalidade). Um nível de glicose ≥ 200 mg/dL está associado a taxas de infecção e mortalidade significativamente mais altas em pacientes com trauma, independentemente das características da lesão. Isso não era verdade nos pontos de corte ≥ 110 mg/dL ou ≥ 150 mg/dL. Os níveis reduzidos de glicose em animais ressuscitados com RBCs OR e OCR comparados com as RBCs convencionais apoiam a noção de que a ressuscitação com RBCs OR pode melhorar significativamente o resultado clínico dos pacientes. Ver as Figuras 8A e 8B.

[0066] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução na glicose em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue armazenado com oxigênio reduzido (OR) que tem uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes para e durante o armazenamento. Em um aspecto, a glicose é reduzida entre 10 e 90% em comparação com a transfusão de sangue armazenado em condições convencionais. Em um aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz a glicose entre 10 e 50% em comparação com a transfusão de sangue armazenado em condições convencionais. Em outro aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz a glicose entre 20 e 40% em comparação com a transfusão de sangue armazenado em condições convencionais. Em outro aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz a glicose entre 50 e 90% em comparação com a transfusão de sangue armazenado em condi-

ções convencionais. Ainda em outro aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz a glicose entre 60 e 90%. Em outro aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz a glicose entre 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%, 50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80% ou 80 e 90% em comparação com a transfusão de sangue armazenado em condições convencionais. Em outro aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz a glicose em pelo menos 10% em comparação com a transfusão de sangue armazenado em condições convencionais. Em outro aspecto, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz a glicose em pelo menos 20%. Em um aspecto adicional, a transfusão com sangue armazenado em OR reduz a glicose em pelo menos 30, pelo menos 40, pelo menos 50, pelo menos 60, pelo menos 70, pelo menos 80 ou pelo menos 90%.

[0067] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução de níveis de glicose em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão para entre cerca de 70 e cerca de 120 mg/dL compreendendo fornecer a um paciente com trauma sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, a glicose em um paciente após terapia de transfusão com sangue OR ou OCR está entre cerca de 70 e cerca de 110 mg/dL. Em outro aspecto, a glicose em um paciente após terapia de transfusão com sangue OR ou OCR está entre cerca de 70 e cerca de 100 mg/dL. Em outro aspecto, a glicose em um paciente com trauma após terapia de transfusão com sangue OR ou OCR está entre cerca de 90 e cerca de 120 mg/dL. Em outro aspecto, a glicose em um paciente com trauma após terapia de transfusão com sangue OR ou OCR está entre cerca de 90 e cerca de 100 mg/dL.

[0068] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução de níveis de glicose em um paciente com trauma em necessi-

dade de terapia de transfusão para entre 70 e 120 mg/dL compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, a glicose em um paciente após terapia de transfusão com sangue OR ou OCR está entre 70 e 110 mg/dL. Em outro aspecto, a glicose em um paciente está entre 70 e 100 mg/dL. Em outro aspecto, a glicose em um paciente está entre 90 e 120 mg/dL. Em outro aspecto, a glicose em um paciente após terapia de transfusão com sangue OR ou OCR está entre 90 e 100 mg/dL.

[0069] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução de níveis de glicose em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão para entre menos que 120 mg/dL compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em outro aspecto, a glicose em um paciente após terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é menor que 110 mmol/L. Ainda em outro aspecto, a glicose em um paciente após terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é menor que 100 mg/dL. Em outro aspecto, a glicose em um paciente após terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é menor que 200 mg/dL. Em outro aspecto, a glicose em um paciente após terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é menor que 90 mg/dL. Em outro aspecto, a glicose em um paciente após terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é menor que 80 mg/dL.

[0070] Em um aspecto da presente descrição, um paciente com trauma tem um risco aumentado de complicações de terapias de transfusão com base em uma condição pré-existente ou subjacente. Em um aspecto, um paciente com trauma tem uma condição pré-existente ou subjacente selecionada do grupo que consiste em diabetes, doença

isquêmica do coração, síndrome inflamatória sistêmica causada por trauma ou infecção, falência de múltiplos órgãos causada por trauma ou infecção, inalação de fumaça, doença obstrutiva pulmonar crônica, como inflamação sistêmica devido a infecção, distúrbio de coagulopatia e doenças autoimunes. Em outro aspecto, um paciente com trauma tem uma ou mais condições pré-existentes ou subjacentes selecionadas do grupo que consiste em diabetes, doença isquêmica do coração, síndrome inflamatória sistêmica provocada por trauma ou infecção, falência de múltiplos órgãos causada por trauma ou infecção, inalação de fumaça e doença obstrutiva pulmonar crônica, como inflamação sistêmica devido a infecção, distúrbio de coagulopatia e doenças autoimunes. Em outro aspecto, um paciente com trauma tem duas ou mais condições pré-existentes ou subjacentes selecionadas do grupo que consiste em diabetes, doença cardíaca isquêmica, síndrome inflamatória sistêmica provocada por trauma ou infecção, falência de múltiplos órgãos causada por trauma ou infecção, inalação de fumaça, doença obstrutiva pulmonar crônica, como inflamação sistêmica devido a infecção, distúrbio de coagulopatia e doenças autoimunes. Em um aspecto, um paciente com trauma tem três ou mais condições pré-existentes ou subjacentes selecionadas do grupo que consiste em diabetes, doença isquêmica do coração, síndrome inflamatória sistêmica causada por trauma ou infecção, falência de múltiplos órgãos causada por trauma ou infecção, inalação de fumaça, doença obstrutiva pulmonar crônica, como inflamação sistêmica devido a infecção, distúrbio de coagulopatia e doenças autoimunes.

[0071] Durante o choque hemorrágico, os pacientes experimentam um evento adverso, incluindo dano ou falha hepático, dano ou falha renal, dano ou falha pulmonar ou uma combinação dos mesmos. A presente descrição fornece e inclui um paciente que precisa de terapia de transfusão com RBCs OR ou OCR exibe um ou mais eventos ad-

versos selecionados do grupo que consiste em dano ou falha hepático, dano ou falha renal ou dano ou falha pulmonar. A presente descrição fornece e inclui um paciente com necessidade de terapia de transfusão com RBCs OR ou OCR exibe dois ou mais eventos adversos selecionados do grupo que consiste em dano ou falha hepático, dano ou falha renal ou dano ou falha pulmonar.

[0072] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução de um evento adverso em um paciente com trauma compreendendo fornecer a um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão o sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o evento adverso após a terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é reduzido em pelo menos 5%. Em outro aspecto, o evento adverso após a terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é reduzido em pelo menos 10%. Em outro aspecto, o evento adverso após a terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é reduzido em pelo menos 20%. Em outro aspecto, o evento adverso após a terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é reduzido em pelo menos 30%. Em outro aspecto, o evento adverso após a terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é reduzido em pelo menos 40%. Em outro aspecto, o evento adverso após a terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é reduzido em pelo menos 50%. Em outro aspecto, o evento adverso após a terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é reduzido em pelo menos 60%. Em outro aspecto, o evento adverso é reduzido em pelo menos 70%. Em outro aspecto, o evento adverso após a terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é reduzido em pelo menos 80%. Em outro aspecto, o evento adverso é reduzido em pelo menos 90%. Em um aspecto adicional, o evento adverso após a terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é reduzido entre 1 e 10%, 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%,

50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80%, 80 e 90% ou 90 e 95%. Em um aspecto, o evento adverso após a terapia de transfusão com sangue OR ou OCR é lesão ou dano hepático. Em outro aspecto, o evento adverso é lesão ou dano pulmonar. Ainda em outro aspecto, o evento adverso é lesão ou dano renal. Em um aspecto adicional, um evento adverso é lesão hepática, lesão pulmonar, lesão renal ou uma combinação das mesmas.

[0073] Os níveis elevados de enzimas hepáticas incluindo, entre outros, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) significam alguma forma de dano, choque ou lesão hepática. Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução dos níveis elevados de enzimas hepáticas em um paciente com trauma compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

[0074] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de AST em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 5% em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 10% em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 20% em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 30% em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em

outro aspecto, o nível AST é reduzido em pelo menos 40%. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 50% em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível AST é reduzido em pelo menos 60%. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 70% em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Ainda em outro aspecto, o nível AST é reduzido em pelo menos 80%. Em um aspecto adicional, o nível de AST é reduzido em pelo menos 90% em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível AST é reduzido entre 1 e 10%, 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%, 50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80%, 80 e 90% ou 90 e 95% em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0075] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de AST em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão entre 1,5 e 10 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de AST é reduzido entre 2 e 3 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível AST é reduzido entre 3 e 4 vezes. Em outro aspecto, o nível AST é reduzido entre 4 e 10 vezes. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido entre 6 e 9 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível AST é reduzido entre 2 e 5 vezes. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido entre 10 e 50 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0076] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de AST em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão em pelo menos 1,5 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 2 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 3 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 4 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 5 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível AST é reduzido em pelo menos 6 vezes. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 7 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível AST é reduzido em pelo menos 8 vezes. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 9 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de AST é reduzido em pelo menos 10 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de AST é reduzido em pelo menos 50 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0077] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de ALT em um paciente com trauma em necessi-

dade de terapia de transfusão compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 5% em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 10% em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 20% em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 30% em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 40% em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 50% em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 60% em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 70% em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Ainda em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 80% em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 90%. Em um aspecto adicional, o nível ALT é reduzido entre 1 e 10%, 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%, 50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80%, 80 e 90% ou 90 e 95% em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado con-

vencionalmente.

[0078] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de ALT em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão entre 1,5 e 10 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de ALT é reduzido entre 2 e 3 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido entre 3 e 4 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido entre 4 e 10 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido entre 6 e 9 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível ALT é reduzido entre 2 e 5 vezes. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido entre 10 e 50 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0079] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de ALT em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão em pelo menos 1,5 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 2 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 3 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com san-

gue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 4 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 5 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 6 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 7 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 8 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 9 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 10 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de ALT é reduzido em pelo menos 50 vezes em relação ao nível de ALT de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0080] Os marcadores da função renal durante e após o trauma hemorrágico incluem lipocalina associada a neutrófilos de gelatinase na urina (u-NGAL), creatinina sérica e nitrogênio da ureia no sangue (BUN). Ver Treeprasertsuk *et al.*, "Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury (AKI) in hospitalized cirrhotic patients with AKI-prone conditions," *BMC Gastroenterol* 15:140 (aqui incorporado por referência na sua totalidade). As análises de expressão genética reportadas em mais de 150 estudos distintos realizados em modelos de AKI de várias

espécies, que variam de roedores a seres humanos, revelaram consistentemente que o gene NGAL é um dos genes mais dramaticamente regulados no rim logo após uma agressão isquêmico ou nefrotóxico. Ver Ciccia *et al.,* Ciccia *et al.,* "Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges," *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 10:77-84 (2017) (aqui incorporado por referência em sua totalidade). Da mesma forma, os níveis séricos de creatinina podem variar dependendo da idade, raça e tamanho do corpo; no entanto, os níveis crescentes de creatinina são indicativos de dano renal. Os níveis de creatinina acima de 1,2 para mulheres e acima de 1,4 para homens podem ser um sinal precoce de dano renal. O aumento do nitrogênio da ureia no sangue (BUN) é observado associado a doença ou insuficiência renal, bem como insuficiência cardíaca congestiva, choque e sangramento no trato digestivo. Se o nível de ureia for superior a 100 mg/dL, isso indica um grave dano renal. Os níveis reduzidos de ureia também são uma preocupação e podem apontar para excesso de líquidos, trauma, cirurgia, opioides, desnutrição e uso de esteroides anabolizantes. Ver Pagana, "Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests," St. Louis Mosby, Inc., (1998); and Gowda, *et al.,* "Markers of renal function tests," *N Am J Med Sci*. 2(4): 170-173(2010) (aqui incorporado por referência em sua totalidade). Os níveis reduzidos de creatinina sérica de u-NGAL (Figuras 16A e 16B) (Figuras 11A e 11B) e BUN (Figuras 12A e 12B) em animais ressuscitados com RBCs OR e OCR em comparação com RBCs convencionalmente, conforme fornecido pela presente descrição, mostram que a ressuscitação com hemácias pode melhorar significativamente o resultado clínico dos pacientes.

[0081] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de lipocalina associada à gelatinose de neutrófilos urinários (u-NGAL) em um paciente com trauma em necessidade de

terapia de transfusão compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue armazenado com oxigênio reduzido que tem uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes para e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 5% em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 10% em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 20% em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 30%. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 40% em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 50% em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 60% em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 70% em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Ainda em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 80% em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 90% em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível u-NGAL é reduzido entre 1 e 10%, 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%, 50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80%, 80 e 90% ou 90 e 95% em rela-

ção ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0082] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de lipocalina associada à gelatinose de neutrófilos urinários (u-NGAL) em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer a um paciente com trauma entre 1,5 e 10 vezes o sangue armazenado com oxigênio reduzido que tem uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes para e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido entre 2 e 3 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido entre 3 e 4 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido entre 4 e 10 vezes. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido entre 6 e 9 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de u-NGAL é reduzido entre 2 e 5 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido entre 10 e 50 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0083] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de lipocalina associada à gelatinose de neutrófilos urinários (u-NGAL) em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer a um paciente com trauma em pelo menos 1,5 vezes o sangue armazenado com oxigênio reduzido que tem uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes para e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de u-NGAL

é reduzido em pelo menos 2 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 3 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 4 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 5 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 6 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 7 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 8 vezes em relação ao nível de u-NGAL de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 9 vezes. Em outro aspecto, o nível de u-NGAL é reduzido em pelo menos 10 vezes. Em um aspecto adicional, o nível u-NGAL é reduzido em pelo menos 50 vezes.

[0084] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de creatinina sérica em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 5% em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencional-

mente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 10% em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 20% em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 30% em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 40% em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 50% em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 60% em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 70% em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Ainda em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 80% em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 90% em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível creatinina sérica é reduzido entre 1 e 10%, 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%, 50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80%, 80 e 90% ou 90 e 95% em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0085] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de creatinina sérica em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão entre 1,5 e 10 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido entre 2 e 3 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido entre 3 e 4 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido entre 4 e 10 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido entre 6 e 9 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de creatinina sérica é reduzido entre 2 e 5 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido entre 10 e 50 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0086] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de creatinina sérica em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão em pelo menos 1,5 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 2 vezes em rela-

ção ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 3 vezes em relação ao nível de AST de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 4 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 5 vezes. Em um aspecto adicional, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 6 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 7 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 8 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 9 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido em pelo menos 10 vezes em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0087] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução de níveis de creatinina sérica em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão para entre 0,5 e 1,5 mg/dL compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido entre 0,5 e 1 mg/dL em relação ao nível

de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido entre 0,8 e 1 mg/dL em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido entre 0,7 e 1,5 mg/dL em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0088] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução de níveis de creatinina sérica em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão para menos que 1,5 mg/dL compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido para menos que 1,4 mg/dL em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido para menos de 1 mg/dL. Em outro aspecto, o nível de creatinina sérica é reduzido para menos que 0,8 mg/dL em relação ao nível de creatinina sérica de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0089] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de BUN em um paciente com trauma compreendendo fornecer a um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão o sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 5% em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 10% em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convenci-

onalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 20% em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 30% em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 40% em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 50% em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 60% em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 70% em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Ainda em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 80% em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 90% em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de BUN é reduzido entre 1 e 10%, 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%, 50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80%, 80 e 90% ou 90 e 95% em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0090] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de BUN em um paciente com trauma entre 1,5 e 10 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um

aspecto, o nível de BUN é reduzido entre 2 e 3 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível BUN é reduzido entre 3 e 4 vezes. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido entre 4 e 10 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido entre 6 e 9 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de BUN é reduzido entre 2 e 5 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido entre 10 e 100 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0091] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de BUN em um paciente com trauma em pelo menos 1,5 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão o sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 2 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 3 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 4 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 5 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível BUN é reduzido em pelo menos 6 vezes. Em outro aspecto, o

nível de BUN é reduzido em pelo menos 7 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 8 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 9 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de BUN é reduzido em pelo menos 10 vezes em relação ao nível de BUN de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0092] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução da porcentagem de neutrófilos CD45+ em um paciente com trauma compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 5% em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 10% em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 20% em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 30% em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 40% em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro

aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 50% em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 60% em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 70% em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Ainda em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 80% em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 90% em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida entre 1 e 10%, 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%, 50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80%, 80 e 90% ou 90 e 95% em relação à porcentagem de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0093] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução na porcentagem de neutrófilos CD45+ em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão entre 1,5 e 10 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida entre 2 e 3 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida entre 3 e 4 vezes em

relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida entre 4 a 10 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida entre 6 e 9 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida entre 2 e 5 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida entre 10 a 50 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0094] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução na porcentagem de neutrófilos CD45+ em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão em pelo menos 1,5 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 2 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 3 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 4 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo me-

nos 5 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 6 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 7 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 8 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 9 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, a porcentagem de neutrófilos CD45+ é reduzida em pelo menos 10 vezes em relação ao nível de neutrófilos CD45+ de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0095] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de CXCL1 em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 5% em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 10% em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 20% em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto,

o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 30% em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 40% em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 50% em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 60% em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 70% em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Ainda em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 80% em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 90% em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de CXCL1 é reduzido entre 1 e 10%, 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%, 50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80%, 80 e 90% ou 90 e 95% em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0096] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de CXCL1 em um paciente com trauma entre 1,5 e 10 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido entre 2 e 3 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido

entre 3 e 4 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido entre 4 e 10 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido entre 6 e 9 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de CXCL1 é reduzido entre 2 e 5 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido entre 10 e 100 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0097] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de CXCL1 em um paciente com trauma em pelo menos 1,5 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 2 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 3 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 4 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 5 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 6 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em

outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 7 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 8 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 9 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de CXCL1 é reduzido em pelo menos 10 vezes em relação ao nível de CXCL1 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0098] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de IL-6 em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 5% em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 10% em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 20%. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 30% em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 40% em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 50% em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em

pelo menos 60% em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 70% em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Ainda em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 80% em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 90% em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível IL-6 é reduzido entre 1 e 10%, 10 e 20%, 20 e 30%, 30 e 40%, 40 e 50%, 50 e 60%, 60 e 70%, 70 e 80%, 80 e 90% ou 90 e 95% em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[0099] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de IL-6 em um paciente com trauma entre 1,5 e 10 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma o sangue reduzido de oxigênio armazenado que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de IL-6 é reduzido entre 2 e 3 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido entre 3 e 4 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido entre 4 e 10 vezes. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido entre 6 e 9 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em um aspecto adicional, o nível de IL-6 é reduzido entre 2 e 5 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é

reduzido entre 10 e 100 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[00100] Os métodos da presente descrição fornecem e incluem a redução nos níveis de IL-6 em um paciente com trauma em pelo menos 1,5 vezes compreendendo fornecer a um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão o sangue armazenado com oxigênio reduzido que possui uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento. Em um aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 2 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 3 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 4 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 5 vezes. Em um aspecto adicional, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 6 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 7 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 8 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 9 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente. Em outro aspecto, o nível de IL-6 é reduzido em pelo menos 10 vezes em relação ao nível de IL-6 de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

[00101] Conforme usado aqui, os termos "superior", "maior" ou

"aumentado" significam que os valores medidos de oxigênio reduzido e sangue armazenado anaerobicamente, quando comparados aos valores medidos de sangue armazenado convencionalmente tratado de outra forma tratado equivalentemente, são pelo menos 1 desvio padrão maior, com um tamanho de amostra de pelo menos 2 para cada condição medida comparada.

[00102] Conforme usado aqui, os termos "reduzir", "reduzido", "inferior", "diminuído" ou "menos" significam que os valores medidos de oxigênio reduziram e armazenaram anaerobicamente o sangue quando comparados aos valores medidos de normóxico ou hiperóxico de outra forma tratado hemácias armazenadas convencionalmente, são pelo menos 1 desvio padrão mais baixo, com um tamanho de amostra de pelo menos 5 para cada condição medida comparada.

[00103] Como usado aqui, o termo "cerca de" se refere a ± 10%.

[00104] Conforme usado aqui, o termo "menor que" se refere a uma quantidade menor e uma quantidade maior que zero.

[00105] Os termos "compreende", "compreendendo", "inclui", "incluindo", "tendo" e seus conjugados significam "incluindo, entre outros".

[00106] O termo "consistindo em" significa "incluindo e limitado a".

[00107] O termo "consistindo essencialmente em meios que a composição, método ou estrutura pode incluir ingredientes, etapas e/ou partes adicionais, mas somente se os ingredientes, etapas e/ou partes adicionais não alterarem materialmente as características básicas e novas da composição, método ou estrutura reivindicada.

[00108] Tal como aqui utilizado, a forma singular "uma", "um" e "a/o" inclui referências no plural, a menos que o contexto claramente dite de outra forma. Por exemplo, o termo "um composto" ou "pelo menos um composto" pode incluir uma pluralidade de compostos, incluindo suas misturas.

[00109] Como usado aqui, o termo "sangue" se refere a sangue to-

tal, RBCs reduzidas em leucócito, RBCs reduzidas em plaqueta e RBCs reduzidas em leucócito e plaqueta. O termo sangue inclui ainda glóbulos vermelhos compactados, glóbulos vermelhos compactados com redução de plaquetas, glóbulos vermelhos compactados com redução de leucócitos e glóbulos vermelhos compactados com redução de leucócitos e plaquetas. A temperatura do sangue pode variar de acordo com o estágio do processo de coleta, começando na temperatura normal do corpo de 37°C no momento e no ponto de coleta, mas diminuindo rapidamente para cerca de 30°C assim que o sangue sai do corpo do paciente e ainda mais a temperatura ambiente em cerca de 6 horas quando não tratado e, finalmente, sendo refrigerado entre cerca de 4°C e 6°C. Os glóbulos vermelhos humanos in vivo estão em um estado dinâmico. Os glóbulos vermelhos contêm hemoglobina, a proteína que contém ferro que transporta oxigênio por todo o corpo e dá cor vermelha ao sangue. A porcentagem do volume sanguíneo composto de glóbulos vermelhos é chamada hematócrito. Como usado aqui, a menos que de outra forma limitado, os glóbulos vermelhos também incluem glóbulos vermelhos compactados (pRBCs). Os glóbulos vermelhos compactados são preparados de sangue total usando técnicas de centrifugação comumente conhecidas na técnica. Como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, o hematócrito dos pRBCs é de cerca de 70%. Como aqui utilizado, os RBCs armazenados com oxigênio reduzido podem incluir RBCs armazenados com oxigênio reduzido e dióxido de carbono. Como aqui utilizado, o sangue reduzido em oxigênio (OR) pode incluir sangue reduzido em oxigênio e dióxido de carbono (OCR).

[00110] Conforme usado aqui, os termos "paciente" e "indivíduo" são usados de forma intercambiável para significar uma pessoa ou animal que precisa de transfusão.

[00111] Como usado aqui, o termo "trauma" inclui exsanguinação,

trauma hemorrágico.

[00112] Como aqui utilizado, o termo "choque hemorrágico" é um choque causado por uma perda de volume de sangue circulante e/ou capacidade de transporte de oxigênio. O choque hemorrágico resulta de qualquer condição associada à perda de sangue, hemorragia interna (por exemplo, sangramento gastrointestinal) ou externa e trauma (por exemplo, trauma penetrante ou contuso), entre outros.

[00113] Como aqui utilizado, o termo "evento adverso" inclui um evento resultante de choque hemorrágico em um paciente com trauma hemorrágico.

[00114] Conforme aqui utilizados, os termos "lesão", "dano" e "falha" se referem a um órgão que não está funcionando adequadamente ou não está funcionando como o esperado em uma pessoa ou animal sem doença ou lesão.

[00115] Como usado aqui, uma "unidade" de sangue é de cerca de 450 a 500 mL, incluindo anticoagulante. Os anticoagulantes adequados incluem CPD, CPDA1, ACD e ACD-A.

[00116] Em todo este pedido, vários aspectos desta descrição podem ser apresentados em um formato de faixa. Deve-se entender que a descrição em formato de faixa é meramente para conveniência e brevidade e não deve ser interpretada como uma limitação inflexível no escopo da descrição. Consequentemente, a descrição de uma faixa deve ser considerada como tendo descrito especificamente todas as possíveis subfaixas, bem como valores numéricos individuais nessa faixa. Por exemplo, a descrição de uma faixa como "de 1 a 6" deve ser considerada como tendo subfaixas especificamente descritas, como "de 1 a 3", "de 1 a 4", "de 1 a 5", "de 2 a 4", "de 2 a 6", "de 3 a 6", etc., bem como números individuais dentro desse intervalo, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5 e 6. Isto se aplica independentemente da amplitude da faixa.

[00117] Sempre que uma faixa numérica for aqui indicada, deve-se

incluir qualquer número citado (fracionário ou integral) dentro da faixa indicada. As frases "variando/varia entre" um primeiro número indica e um segundo indica número e "variando/varia de" um primeiro número indica "a" um segundo número indica são usadas aqui de forma intercambiável e devem incluir o primeiro e o segundo números indicados e todos os numerais fracionários e integrais entre eles.

[00118] Conforme usado aqui, o termo "método" se refere a maneiras, meios, técnicas e procedimentos para realizar uma determinada tarefa incluindo, entre outros, fornecer a um paciente humano em necessidade de uma transfusão de sangue o sangue armazenado com oxigênio reduzido e saturação inicial de oxigênio 20% ou menos e armazenado por pelo menos 2 dias.

[00119] Embora a presente descrição tenha sido descrita com referência às modalidades particulares, será compreendido pelos versados na técnica que várias mudanças podem ser feitas e equivalentes podem ser usados no lugar de elementos da mesma sem se afastar do escopo da presente descrição. Além disso, muitas modificações podem ser feitas para adaptar uma situação ou material particular aos ensinamentos da presente descrição sem se afastar do escopo da presente descrição.

[00120] Portanto, pretende-se que a presente descrição não seja limitada às modalidades particulares descritas como o melhor modo contemplado para realizar a presente descrição, mas que a presente invenção inclua todas as modalidades caindo dentro do escopo das reivindicações.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: Coleta de sangue e preparação de amostras

[00121] Cada conjunto de glóbulos vermelhos é coletado de um total de 12 a 14 ratos em anticoagulante CP2D. O sangue acumulado é reduzido em leucócito usando filtro de leucorredução neonatal, sepa-

rados por componentes e RBCs são armazenados em solução aditiva AS-3. É coletado um total de dois conjuntos de RBCs. Cada conjunto é dividido de quatro maneiras: controle não processado (C), controle falso (SC), reduzido de oxigênio (OR) e reduzido de oxigênio e dióxido de carbono (OCR). Para as unidades C, SC, OR e OCR, a subunidade de RBC é processada através da transferência para uma bolsa de transferência de sangue de PVC de 80 mL e os produtos finais de RBC são produzidos pelo processo de troca de gases. Os sacos de RBC, exceto para C, são preenchidos com 100% de N_2 (para OR) ou 95% de N_2/5% de CO_2 (para OCR) ou ar (SC) através de filtro estéril e girados suavemente em seu lado comprido a 2 a 3 rpm (exceto para C). Para as unidades OR ou OCR, após 10 minutos, o gás é removido através do filtro e o gás fresco é introduzido no processo de troca de gás subsequente. Esse processo é repetido de 5 a 8 vezes até que a % de SO2 alvo de 5 a 10%, medida pelo co-oxímetro ABL-90 (Radiometer Copenhagen) seja atingida. A unidade SC é girada sem troca de gás por 60 minutos. As unidades OR e OCR são armazenadas anaerobicamente em uma caixa cheia de N_2, enquanto as unidades C e SC são armazenadas no ar ambiente. Todas as unidades são armazenadas por 3 semanas a 4°C e amostradas nos dias 0 ou 1, 7, 14, 21 e 28. Dois conjuntos foram preparados e armazenados.

[00122] Nos dias 0, 1, 7, 14, 21 e 28 foram realizadas análises de ATP, 2,3-DPG e hemólise. Conforme mostrado na Figura 1, os níveis de ATP são mais altos no sangue OR no dia 21 e no sangue OCR nos dias 7, 14, 21 e 28 em comparação com o sangue armazenado convencionalmente (controle). O sangue OR também apresenta níveis mais altos de 2,3-DPG nos dias 2, 7 e 14, em comparação ao controle. O sangue de OCR também mostra um nível mais alto de 2,3-DPG nos dias 2, 7 e 14 em comparação ao controle. Vee a Figura 2.

EXEMPLO 2: Recuperação de sangue com oxigênio reduzido

[00123] Um pequeno volume (menos de 200 µí) de sangue controle, OR e OCR armazenado por 3 semanas é marcado com tecnécio-99m. Os animais são transfundidos com hemácias marcadas (menos de 200 uL) e a radioatividade circulante é medida periodicamente até 24 horas para estimar a fração de hemácias transfundidas sobrevivendo 24 horas após a transfusão. Como mostrado na Figura 3, significativamente mais RBCs OR- e OCR são recuperados em comparação com os RBCs de controle quando os RBCs foram armazenados por três semanas.

EXEMPLO 3: Modelo de rato de ressuscitação de choque hemorrágico

[00124] Coleta de sangue e preparação de amostras: Cada conjunto de glóbulos vermelhos é coletado de um total de 12 a 14 ratos em anticoagulante CP2D. O sangue acumulado é reduzido em leucócito usando filtro de leucorredução neonatal, separados por componentes e RBCs são armazenados em solução aditiva AS-3. Um total de seis conjuntos de RBCs foi coletado. Dois conjuntos são preparados para o armazenamento convencional (controle). Dois conjuntos são esgotados de oxigênio (oxigênio reduzido; OR), e os dois reservatórios restantes de sangue estão esgotados de oxigênio e dióxido de carbono (oxigênio e dióxido de carbono reduzido; OCR). Cada um dos quatro conjuntos a ser reduzidos é processado através da transferência de RBCs para uma bolsa de transferência de sangue de PVC de 600 mL e os produtos finais de RBC são produzidos pelo processo de troca de gases. A bolsa de hemácias é preenchida com 100% de N_2 (para OR) ou 95% de N_2/5% de CO_2 (para OCR) através de filtro estéril e girada suavemente no lado comprido a 60 a 90 RPM. Após 10 minutos, o gás é removido através do filtro e o gás fresco é introduzido no processo de troca de gás subsequente. Esse processo é repetido de 5 a 8 vezes até que a % de SO2 alvo de 5 a 10%, medida pelo co-oxímetro ABL-

90 (Radiometer Copenhagen) seja atingida. O sangue OR e OCR é armazenado anaerobicamente em um recipiente cheio de N_2.

[00125] Os estudos são realizados em ratos Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Boston, MA) pesando 150 a 200 gramas (g). Resumidamente, os animais são anestesiados através da administração de 40 mg/kg de pentobarbital de sódio por via intraperitoneal. Os animais são colocados na posição supino em uma almofada de aquecimento para manter a temperatura corporal central a 37 C. Os animais são preparados com: (i) cateterismo na veia jugular esquerda e na artéria femoral esquerda, (ii) traqueotomia (tubo de polietileno-90) e (iii) introdução do cateter de condutância do ventrículo esquerdo (LV) pela artéria carótida direita. Os animais são ventilados mecanicamente (ventilador TOPO, Kent Scientific, Torrington, CT) usando ar ambiente, com uma taxa de respiração de 50 a 70 respirações por minuto e uma pressão inspiratória máxima de 10 a 15 cmH20. Após a instrumentação, a anestesia volátil (Isoflurano a 1,5%/vol, Dragerwerk AG, Laubeck, Alemanha) é administrada usando um vaporizador conectado ao ventilador. A profundidade da anestesia é verificada continuamente por meio da pinça dos dedos, conforme necessário, o isoflurano foi aumentado em 0,1%/vol para evitar desconforto no animal.

[00126] Os animais anestesiados sofrem hemorragia pela retirada de 50% do volume sanguíneo do animal (BV; estimativa de 7% do peso corporal) através do cateter da artéria femoral em 10 minutos, colocando os animais em uma condição de choque hipovolêmico. A condição de choque hipovolêmico é mantida por 30 min. A ressuscitação é implementada por infusão de RBCs previamente armazenadas a 300 microlitros por minuto (µL/min.) via artéria femoral até que a pressão arterial média (MAP) seja estabilizada em 90% da linha de base durante o período de ressuscitação de 60 minutos. Aos 10, 20, 30, 45 e 60 minutos durante esse período, a MAP e a frequência cardíaca (HR)

são obtidas de um cateter da artéria femoral (PowerLab, AD Instruments, Colorado Springs, CO). Após 60 minutos, o hematócrito (Hct) é medido por centrifugação de tubos capilares heparinizados. A hemoglobina (Hb), lactato, glicose, K+, Na+, pH, gasometria arterial são determinados pelo co-oxímetro ABL90 (Radiometer, Copenhagen). Os índices de função cardíaca e os valores sistêmicos (MAP, HR, Hct, Hb e gases sanguíneos) são monitorados na linha de base (BL), durante o choque, e 10 (R anterior), 20, 30, 45 e 60 (R posterior) minutos após a ressuscitação. Os animais são sacrificados no final do experimento.

EXEMPLO 4: Análise de hematócrito em um modelo de choque hemorrágico em ratos

[00127] O hematócrito (Hct) é reduzido em aproximadamente 30 a 40% após a indução do choque hipovolêmico. O fornecimento convencional de sangue OR ou OCR armazenado por 1 semana é capaz de restaurar o hematócrito aos níveis normais. Ver Figura 4A. No entanto, conforme mostrado na Figura 4B, o sangue OR armazenado por uma semana mostra um aumento percentual de hematócrito em comparação com o sangue controle e OCR após 10 minutos de ressuscitação (R anterior). A porcentagem de hematócrito do sangue OR permanece melhorada em comparação ao controle após 60 minutos (R posterior) de ressuscitação.

EXEMPLO 5: Alterações da pressão arterial média com sangue reduzido em oxigênio

[00128] A pressão arterial média (MAP) é obtida no cateter da artéria femoral (PowerLab, AD Instruments, Colorado Springs, CO). Como mostrado na Figura 5A, a MAP basal está entre 80 e 110 mmHg. A MAP é reduzida para entre 20 e 60 mmHg durante o choque hemorrágico. A ressuscitação de animais com sangue OR ou OCR armazenado por uma semana aumenta a MAP para aproximadamente 80 e 90 mmHg, respectivamente. Conforme mostrado na Figura 5B, a ressus-

citação com sangue OR, após 10 minutos, é capaz de restaurar a MAP na faixa normal em comparação ao controle. O sangue armazenado de controle e OCR é capaz de restaurar a MAP para uma faixa normal após 60 minutos de ressuscitação. A quantidade de sangue necessária para ressuscitar e preservar a hemodinâmica com hemácias convencionalmente armazenadas (controle) foi maior que RBCs OR e OCR necessárias. Ver a Figura 6A e a Figura 6B.

EXEMPLO 6: Reação metabólica ao choque hemorrágico

[00129] O choque hemorrágico em animais aumenta o nível de lactato de cerca de 2 mmol/L para cerca de 8 e 14 mmol/L. A ressuscitação com RBCs OR ou OCR armazenados por uma semana reduz os níveis de lactato para níveis próximos ao normal após apenas 10 minutos de ressuscitação. Ver a Figura 7 A. Os níveis de lactato de animais ressuscitados com sangue de controle são semelhantes aos níveis de lactato de animais em choque hemorrágico. Os animais tratados com RBCs de controle, OR e OCR por 60 minutos mostram níveis semelhantes de lactato. Conforme mostrado na Figura 7B, os RBCs OR armazenados por 3 semanas também são capazes de reduzir os níveis de lactato em comparação ao controle após 10 minutos de ressuscitação. No entanto, após 80 minutos de ressuscitação, os RBCs OCR restauraram os níveis de lactato para uma faixa normal. Os RBCs controle e OR foram capazes de reduzir os níveis de lactato, mas não para a faixa normal de 1 a 3 mmol/L. A análise dos níveis de glicose mostra que a faixa normal de cerca de 160 mg/dL a cerca de 240 mg/dL de glicose é aumentada para uma faixa de cerca de 320 a cerca de 510 mg/dL em animais sob choque hemorrágico. Ver Figura 8A e Figura 8B. Os RBCs tanto OR quanto OCR armazenadas por uma semana diminuem os níveis de glicose em comparação ao controle após 10 minutos de ressuscitação. Todas as três amostras restauraram os níveis de glicose para a faixa normal após 60 minutos de

ressuscitação. Conforme mostrado na Figura 8B, os RBCs OR e OCR armazenados por três semanas também são capazes de diminuir os níveis de glicose em comparação ao controle após 10 minutos de ressuscitação. Ao contrário dos RBCs armazenados por uma semana, apenas os RBCs OR e OCR conseguiram restaurar a glicose dentro da faixa normal. Assim, os níveis de lactato e glicose são reduzidos mais rapidamente nos RBCs OR e OCR em comparação com os RBCs de controle.

EXEMPLO 7: Lesão e inflamação de órgãos vitais

[00130] Os animais são analisados quanto a lesão e inflamação de órgãos após sofrerem choque hemorrágico e ressuscitação. Os níveis elevados de enzimas hepáticas significam alguma forma de dano ou lesão hepática. Os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram analisados para determinar os danos hepático. A ressuscitação com RBC de OR e OCR previamente armazenados por uma semana (Figura 9A e Figura 10A) e três semanas (Figura 9B e Figura 10B) reduziu os níveis de AST e ALT em comparação com os RBCs de controle armazenados pelo mesmo período de tempo. Os níveis de creatinina sérica e nitrogênio da ureia no sangue (BUN) foram analisados para determinar a função renal. Os RBCs OR e OCR armazenados por uma semana reduziram os níveis séricos de creatinina superior a 30% em comparação às hemácias de controle (Figura 11 A). Após três semanas de armazenamento, os níveis séricos de creatinina dos animais tratados com RBCs controle, OR e OCR se sobrepõem (Figura 11B). Os níveis de BUN diminuem em mais de 30% nos animais tratados com RBCs OCR armazenadas por uma semana em comparação ao controle (Figura 12A). Os níveis de BUN também diminuíram em mais de 30% nos animais tratados com RBCs OR armazenados por três semanas em comparação ao controle (Figura 12B). No geral, a função de órgãos vitais foi preserva-

da com RBCs OR e OCR em comparação com os RBCs de controle.

[00131] O fígado, o baço e os pulmões são ressecados dos animais após a conclusão dos estudos in vivo e analisados quanto a vários fatores inflamatórios, incluindo CXCL1, lipocalina urinária associada a gelatinose de neutrófilos urinários (u-NGAL), IL-6 e neutrófilos. O CXCL1 é reduzido em animais tratados com RBCs OR e OCR armazenados por uma ou três semanas, em comparação com o controle armazenado pelo mesmo período de tempo (Figura 13A, B, Figura 14A, B e Figura 15A, B). Como mostrado nas Figuras 16A e B, o u-NGAL é reduzido renal de animais tratados com RBCs OR ou OCR, armazenados por uma ou três semanas, em comparação com os RBCs de controle armazenados por um período equivalente de tempo (Figura 16). Como mostrado nas Figuras 17 e 18, a porcentagem de pulmões ressecados de animais com neutrófilos CD45+ e o nível de IL-6 diminui significativamente nos RBCs OR e OCR em comparação com os RBCs de controle armazenados pelo mesmo período de tempo. Esses resultados mostram que a lesão e a inflamação de órgãos diminuem em animais tratados com RBCs OR e OCR em comparação com animais tratados com RBCs de controle.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar pressão arterial média baixa em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer sangue reduzido de oxigênio armazenado a um indivíduo com uma pressão arterial média baixa resultante de um trauma hemorrágico,

o dito sangue reduzido de oxigênio tendo uma saturação inicial de oxigênio de 20% ou menos e mantido a uma saturação de oxigênio de 20% ou menos por um período de armazenamento.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dita pressão arterial média no dito indivíduo em necessidade é aumentada em relação a um paciente que recebe sangue armazenado convencionalmente após o dito fornecimento.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito trauma hemorrágico é selecionado do grupo que consiste em cirurgia, uma ferida penetrante, trauma de força contundente, lesão por queda e lesão por acidente de carro.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito aumento na pressão arterial média no dito indivíduo em necessidade é a uma taxa mais rápida que a taxa de aumento da pressão arterial média em um indivíduo que não recebe o dito sangue reduzido de oxigênio armazenado.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dita pressão arterial média no dito indivíduo em necessidade é aumentada em pelo menos 20% após o dito fornecimento, em relação à pressão arterial média de um paciente transfundido com sangue armazenado convencionalmente.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a dita pressão arterial média no dito indivíduo permanece no dito aumento em pelo menos 20% por pelo menos 1 hora

após o dito fornecimento.

7. Método para reduzir a quantidade de sangue necessária para transfusão em um paciente com trauma em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

8. Método para reduzir o choque hemorrágico em um paciente com trauma em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer sangue com oxigênio reduzido com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento, em que o dito paciente com trauma compreende um nível de lactato entre 0,5 e 2,5 mmol/L antes do dito fornecimento e em que o dito choque hemorrágico é revertido.

9. Método para reduzir uma lesão hepática em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o dito paciente com trauma melhorou os níveis de AST, níveis de ALT ou uma combinação dos mesmos após o dito fornecimento.

11. Método para reduzir uma insuficiência renal em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o dito paciente com trauma melhorou os níveis selecionados de lipocalina associada à gelatinose de neutrófilos (NGAL),

creatinina sérica, nitrogênio da ureia no sangue (BUN) ou uma combinação dos mesmos.

13. Método para reduzir uma lesão pulmonar em um paciente com trauma em necessidade de terapia de transfusão, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

14. Método para reduzir lactato em um paciente com trauma em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer sangue com oxigênio reduzido com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

15. Método para reduzir AST em um paciente com trauma em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

16. Método para reduzir ALT em um paciente com trauma em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

17. Método para reduzir BUN em um paciente com trauma em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

18. Método para reduzir a lipocalina associada à gelatinose dos neutrófilos (NGAL) em um paciente com trauma em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

19. Método para reduzir a creatinina sérica em um paciente com trauma em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de

que compreende fornecer sangue reduzido em oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento.

20. Uso de sangue de doador, caracterizado pelo fato de que é para fabricar sangue reduzido de oxigênio com uma saturação de oxigênio 20% ou menos antes e durante o armazenamento para a aplicação terapêutica de baixa pressão arterial média.

21. Uso de sangue de doador, caracterizado pelo fato de que é para fabricar sangue reduzido de oxigênio com uma saturação de oxigênio de 20% ou menos antes e durante o armazenamento para a aplicação terapêutica de redução de um evento adverso em um paciente com trauma hemorrágico, em que o dito evento adverso é selecionado do grupo que compreende lesão hepática, insuficiência pulmonar, insuficiência renal e insuficiência cardíaca.

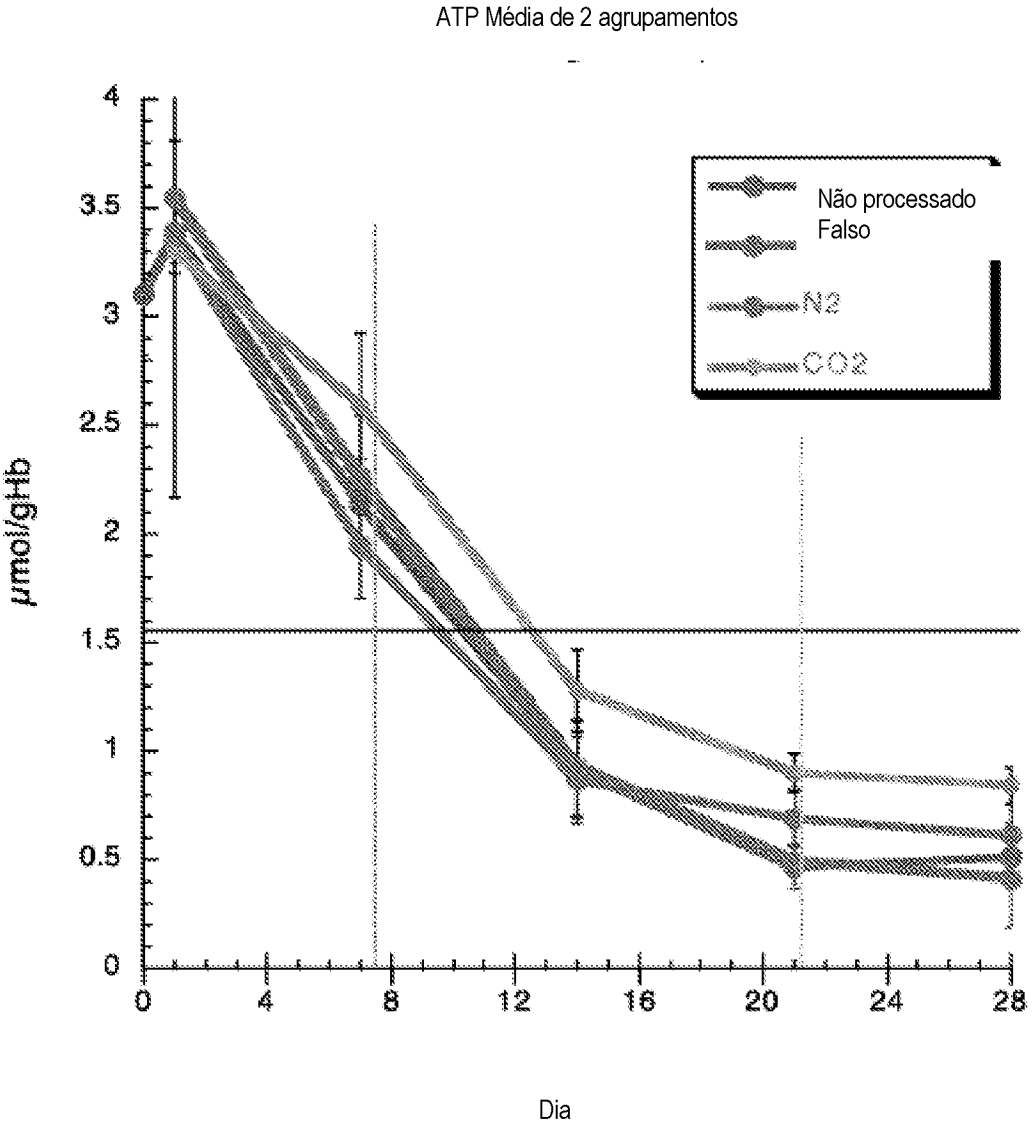

ATP Média de 2 agrupamentos
Não processado
Falso
N2
CO2
µmol/gHb
Dia
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
0
4
8
12
16
20
24
28

FIGURA 1

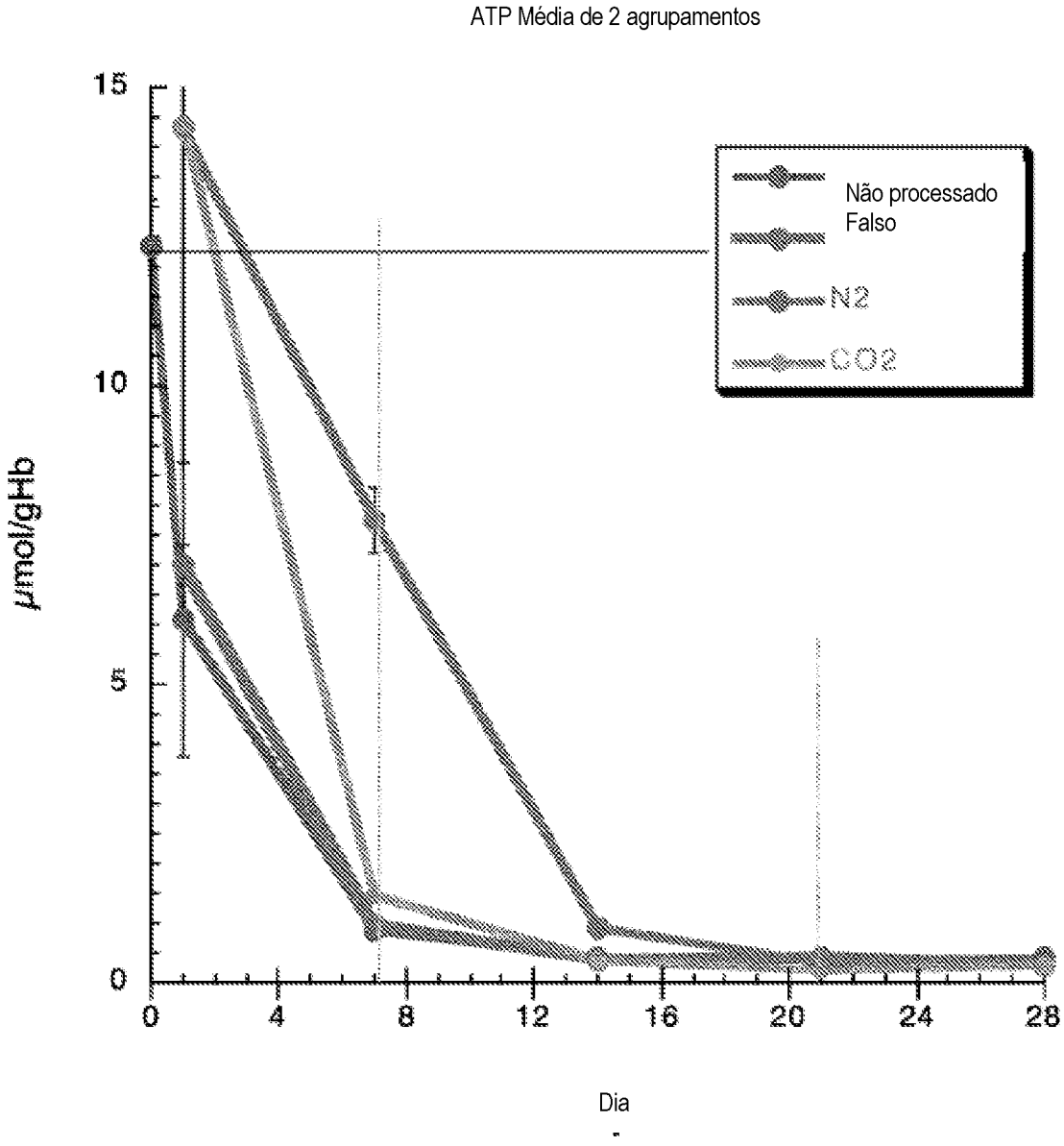

ATP Média de 2 agrupamentos
15
10
5
0
µmol/gHb
0
4
8
12
16
20
24
28
Dia
Não processado
Falso
N2
CO2

FIGURA **2**

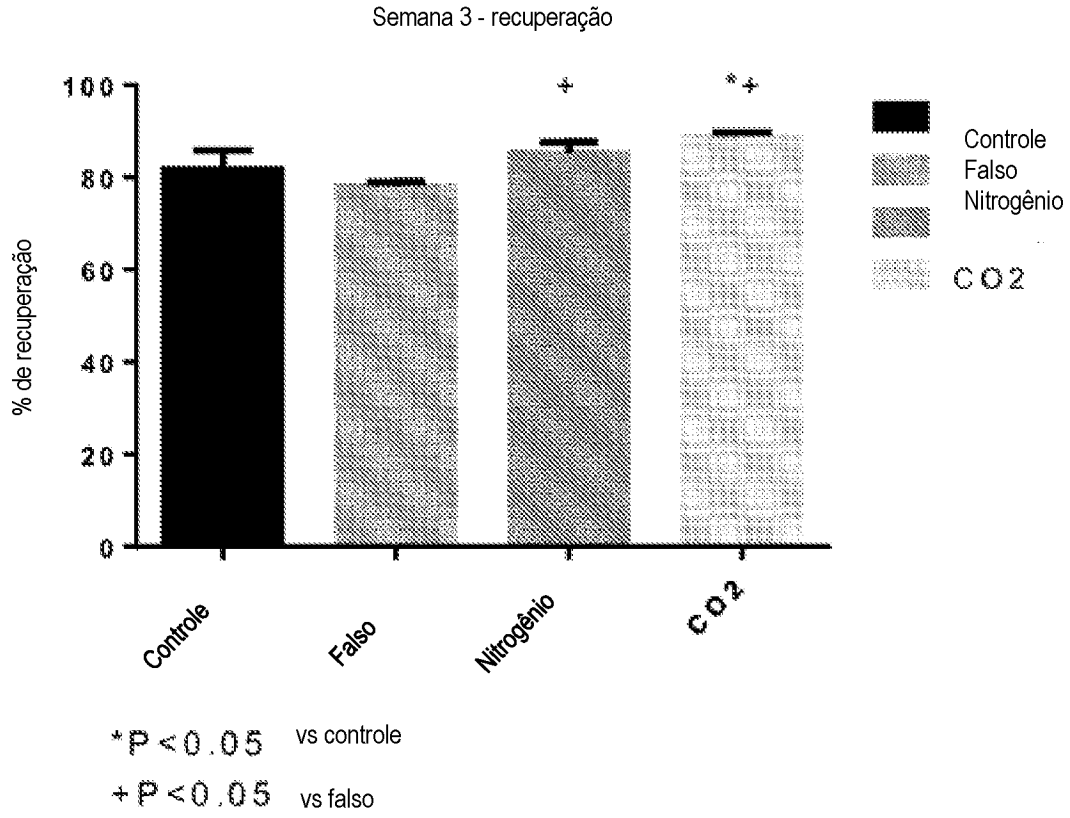

Semana 3 - recuperação
% de recuperação
100
80
60
40
20
0
+
*+
Controle
Falso
Nitrogênio
CO2
Controle
Falso
Nitrogênio
CO2
*P<0.05 vs controle
+P<0.05 vs falso

FIGURA 3

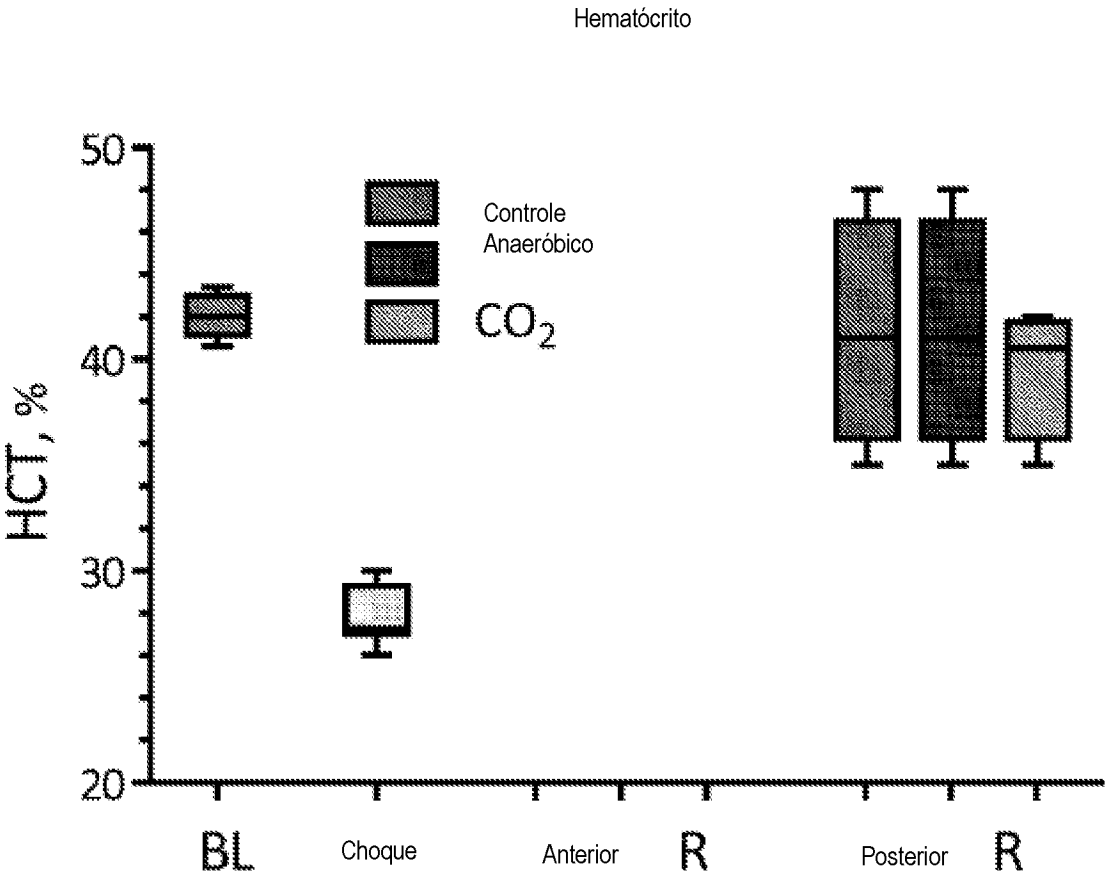

Hematócrito
50
40
30
20
HCT, %
Controle
Anaeróbico
CO_2
BL
Choque
Anterior
R
Posterior
R

FIGURA **4A**

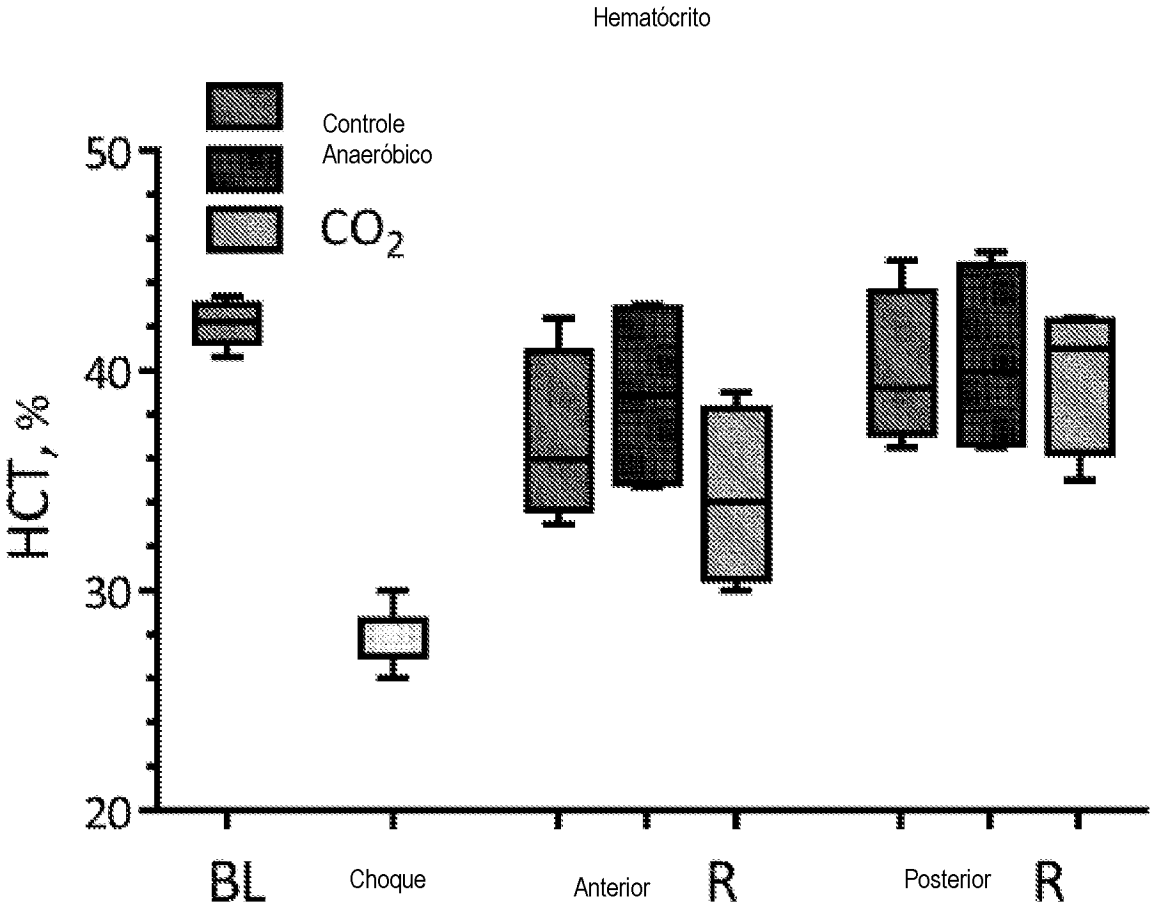

Hematócrito
Controle
Anaeróbico
CO_2
HCT, %
50
40
30
20
BL
Choque
Anterior
R
Posterior
R

FIGURA **4B**

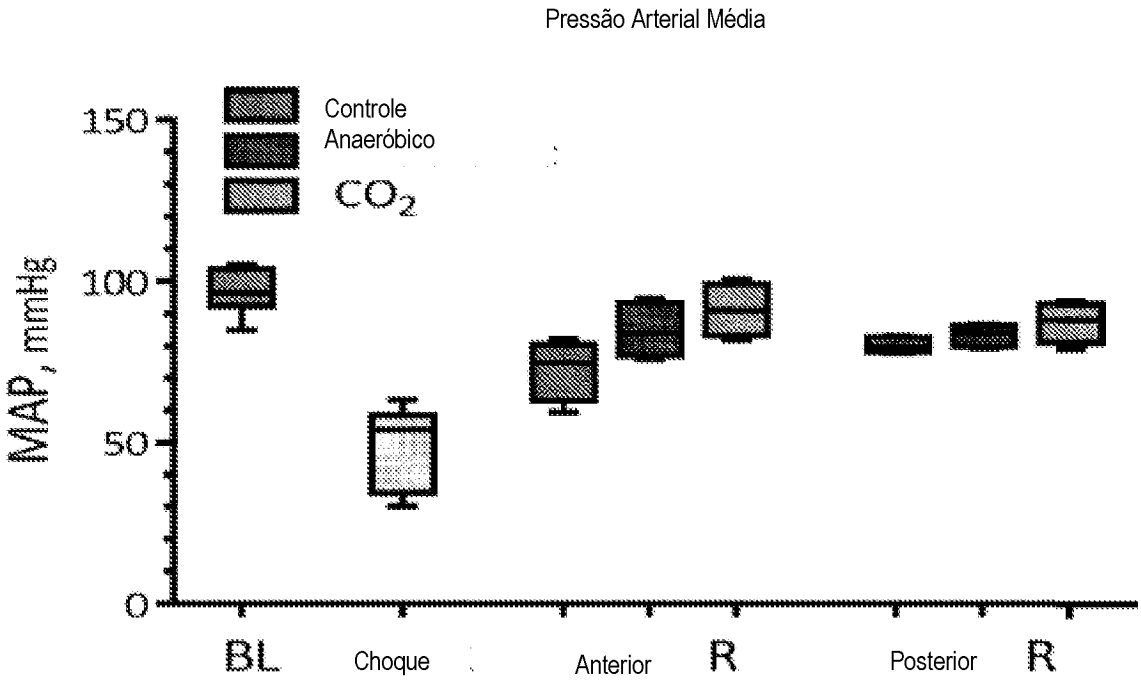

Pressão Arterial Média
Controle
Anaeróbico
CO_2
MAP, mmHg
150
100
50
0
BL
Choque
Anterior
R
Posterior
R

FIGURA **5A**

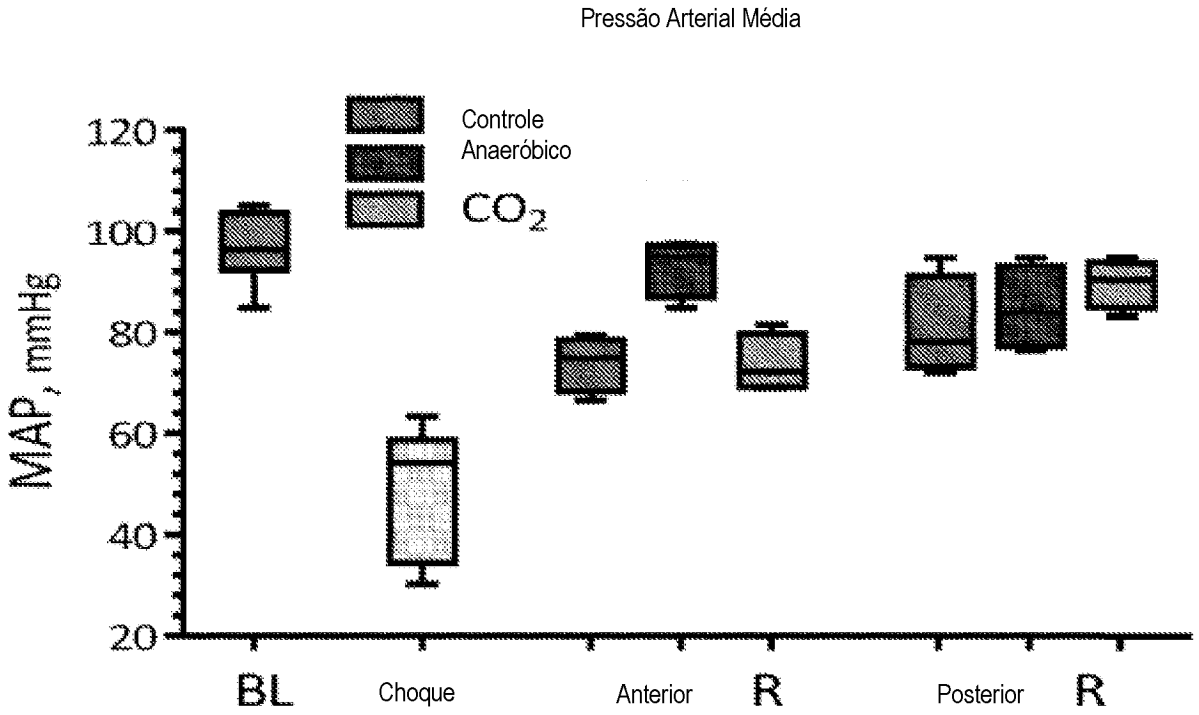

Pressão Arterial Média
Controle
Anaeróbico
CO_2
MAP, mmHg
120
100
80
60
40
20
BL
Choque
Anterior
R
Posterior
R

FIGURA **5B**

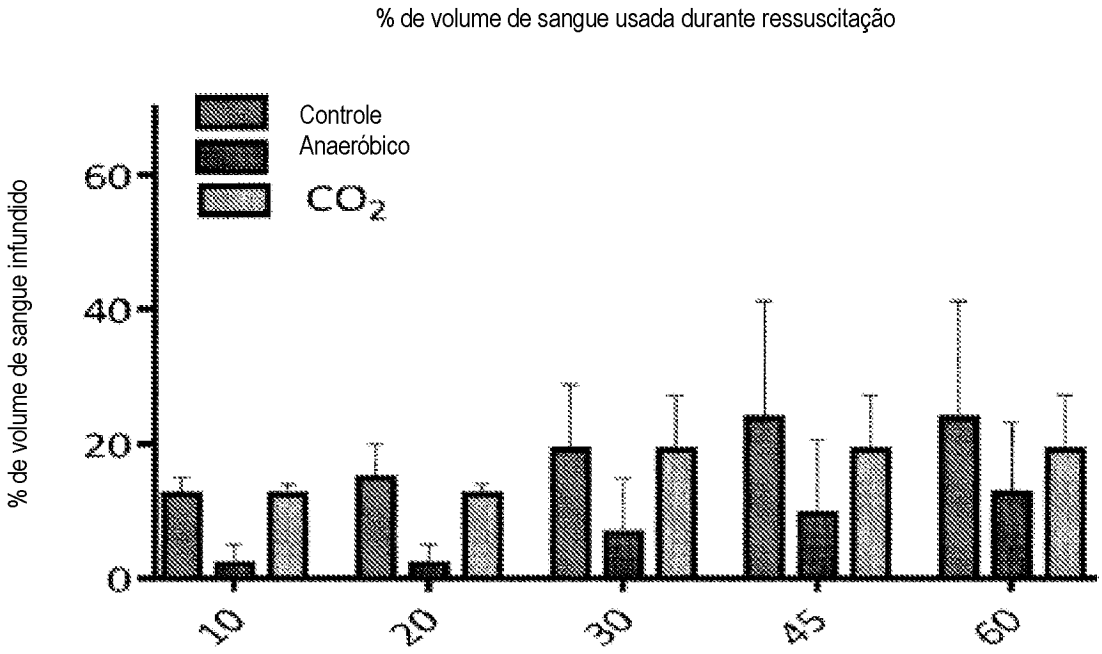

% de volume de sangue usada durante ressuscitação
Controle
Anaeróbico
CO_2
% de volume de sangue infundido
60
40
20
0
10
20
30
45
60

FIGURA **6A**

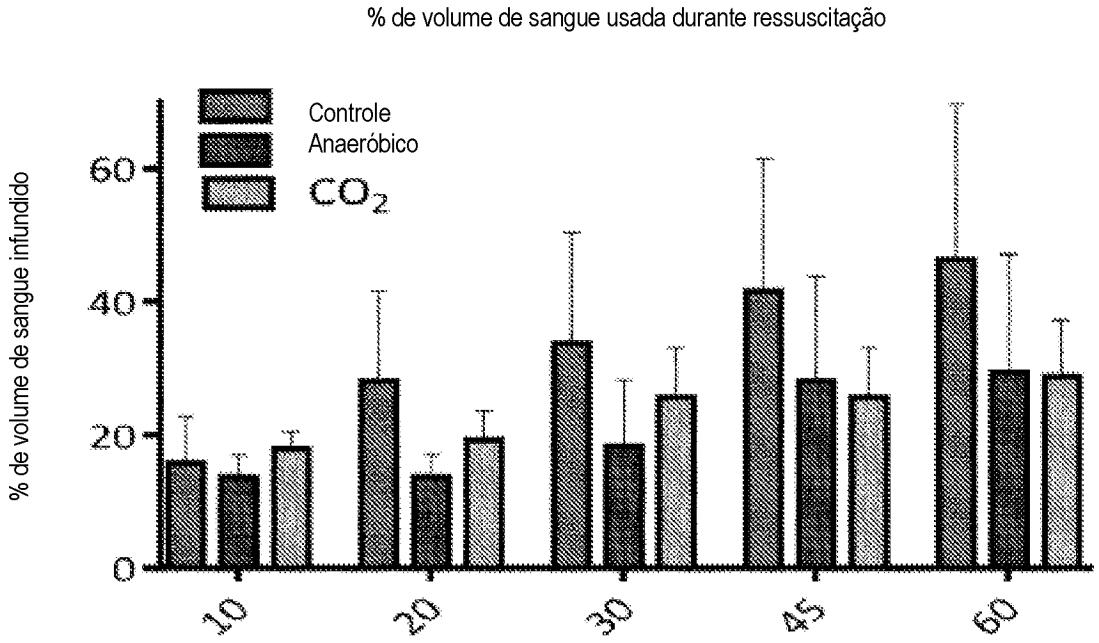

% de volume de sangue usada durante ressuscitação
% de volume de sangue infundido
Controle
Anaeróbico
CO_2
60
40
20
0
10
20
30
45
60

FIGURA **6B**

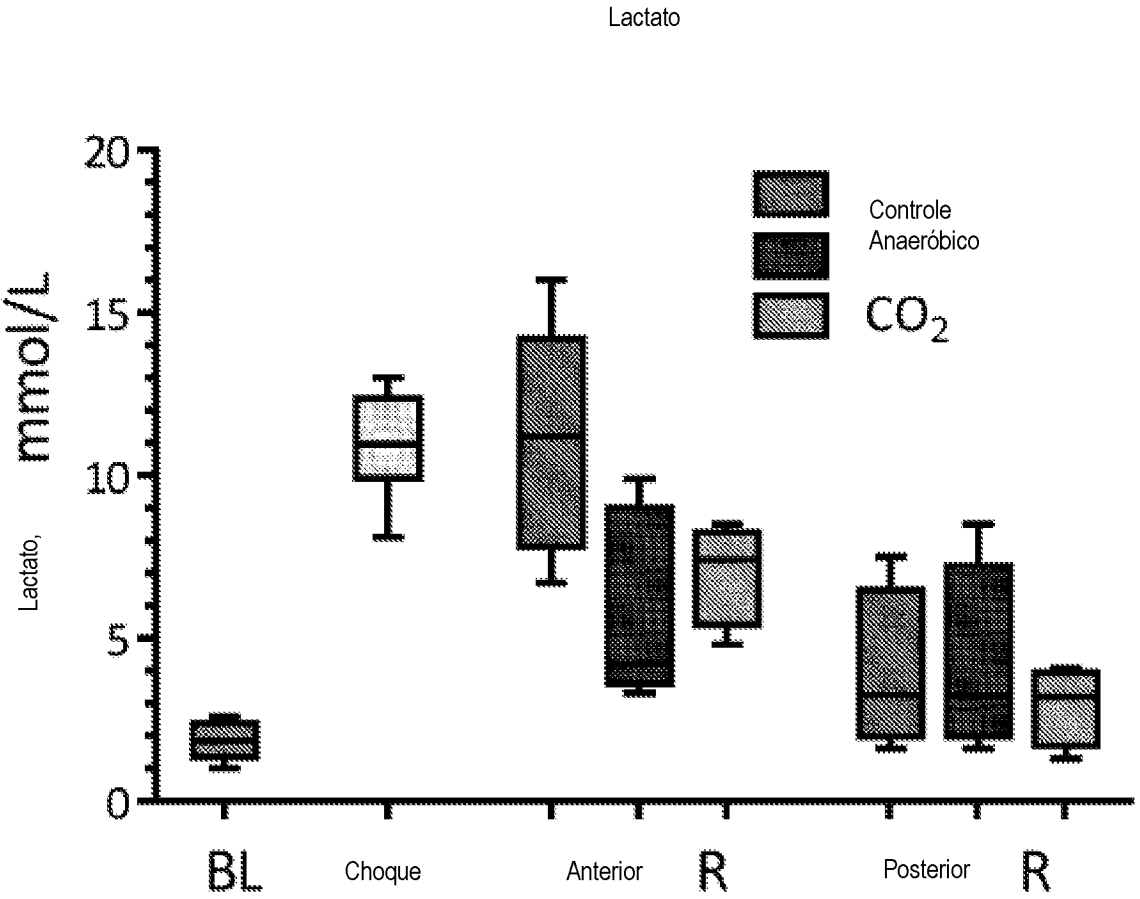

Lactato
Lactato, mmol/L
20
15
10
5
0
Controle
Anaeróbico
CO_2
BL
Choque
Anterior
R
Posterior
R

FIGURA **7A**

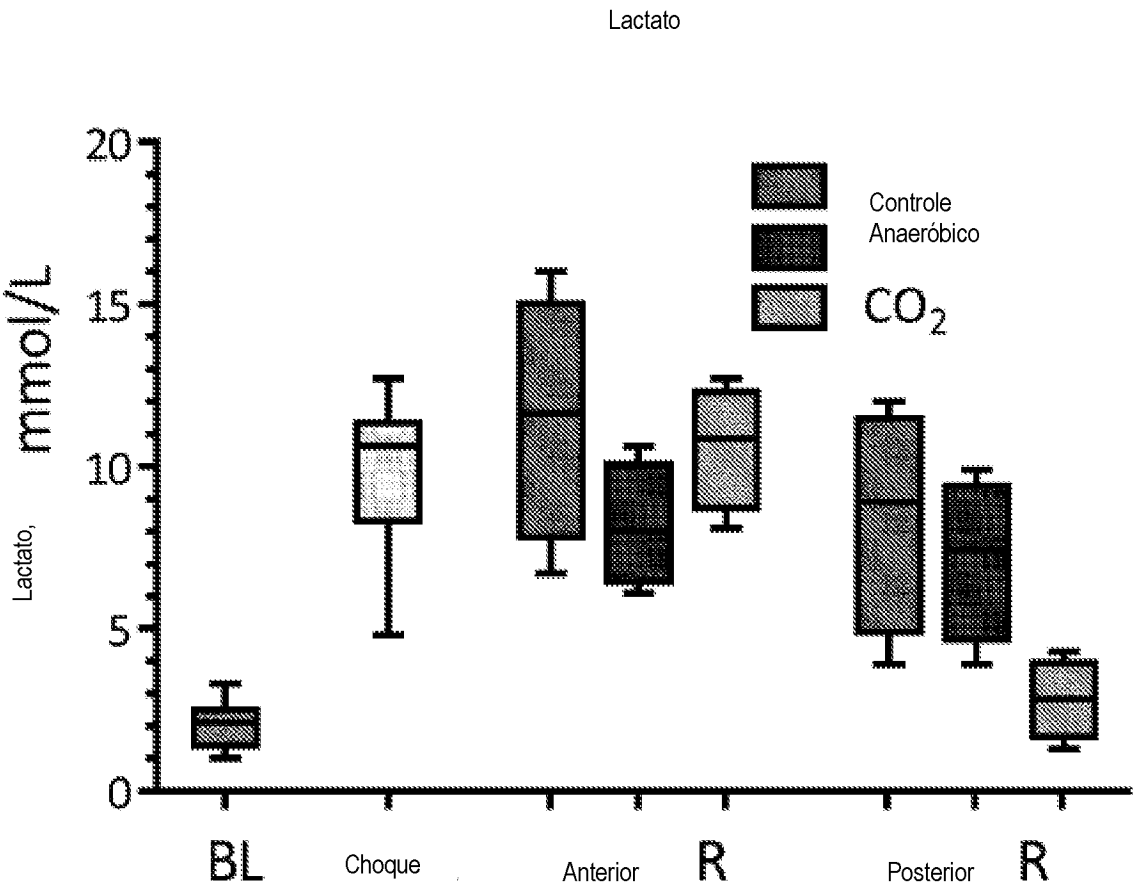

Lactato
Lactato, mmol/L
20
15
10
5
0
Controle
Anaeróbico
CO_2
BL
Choque
Anterior
R
Posterior
R

FIGURA **7B**

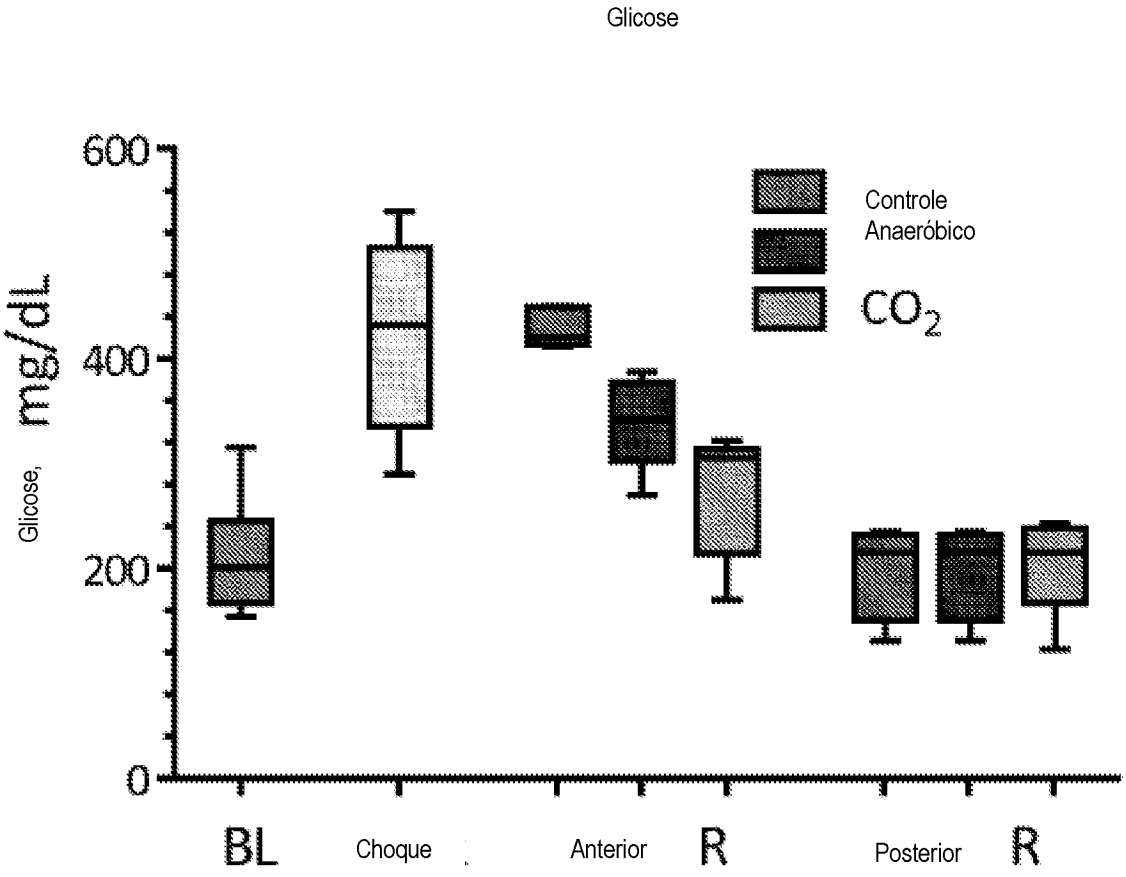

Glicose
600
400
200
0
Glicose, mg/dL
Controle
Anaeróbico
CO_2
BL
Choque
Anterior
R
Posterior
R

FIGURA **8A**

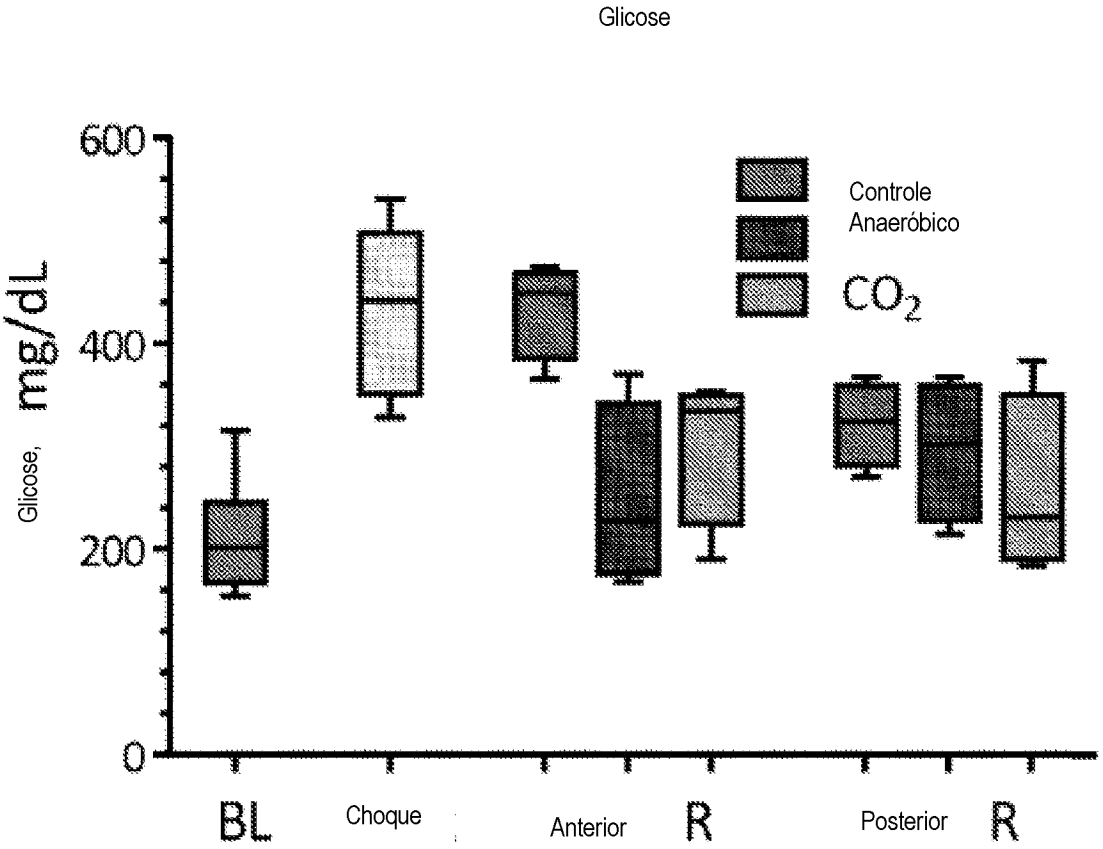

Glicose
600
400
200
0
Glicose, mg/dL
Controle
Anaeróbico
CO_2
BL
Choque
Anterior
R
Posterior
R

FIGURA **8B**

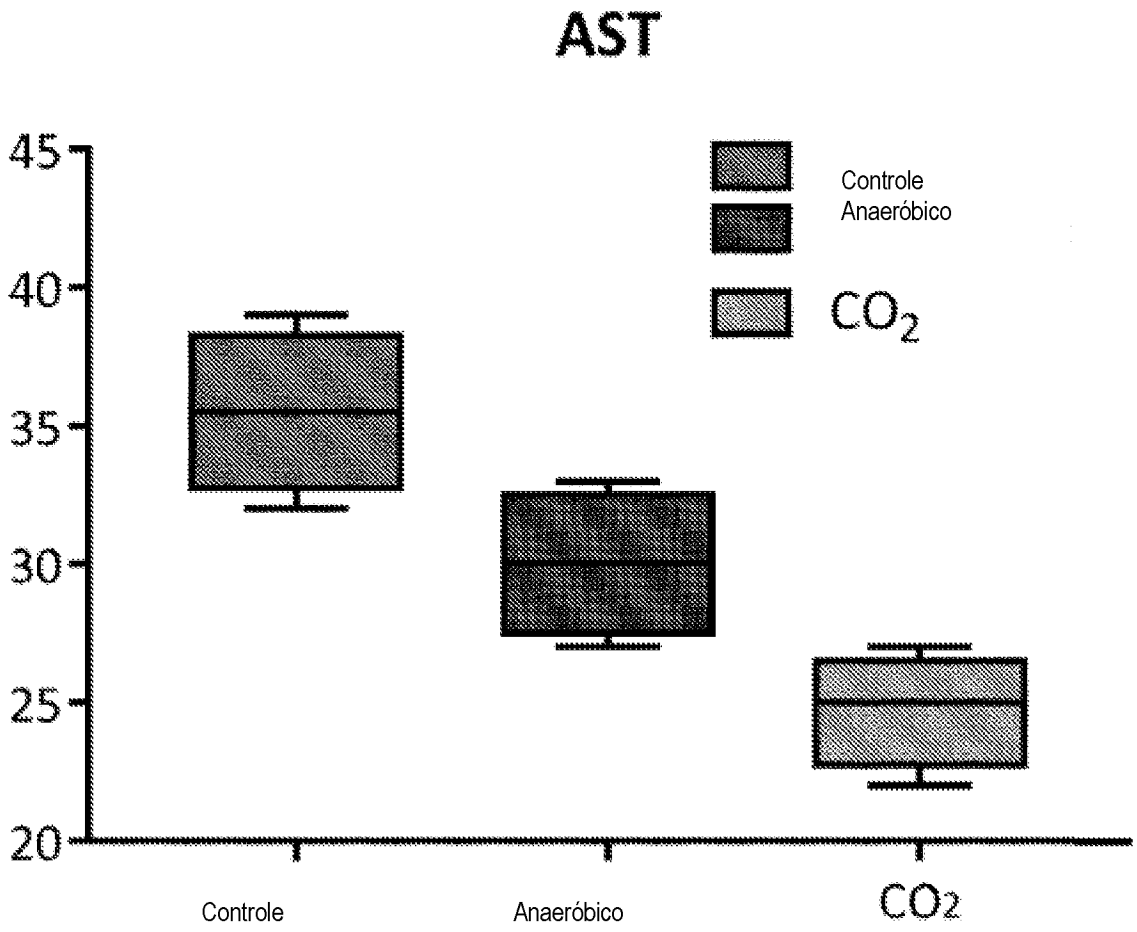

AST
45
40
35
30
25
20
Controle
Anaeróbico
CO_2
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **9A**

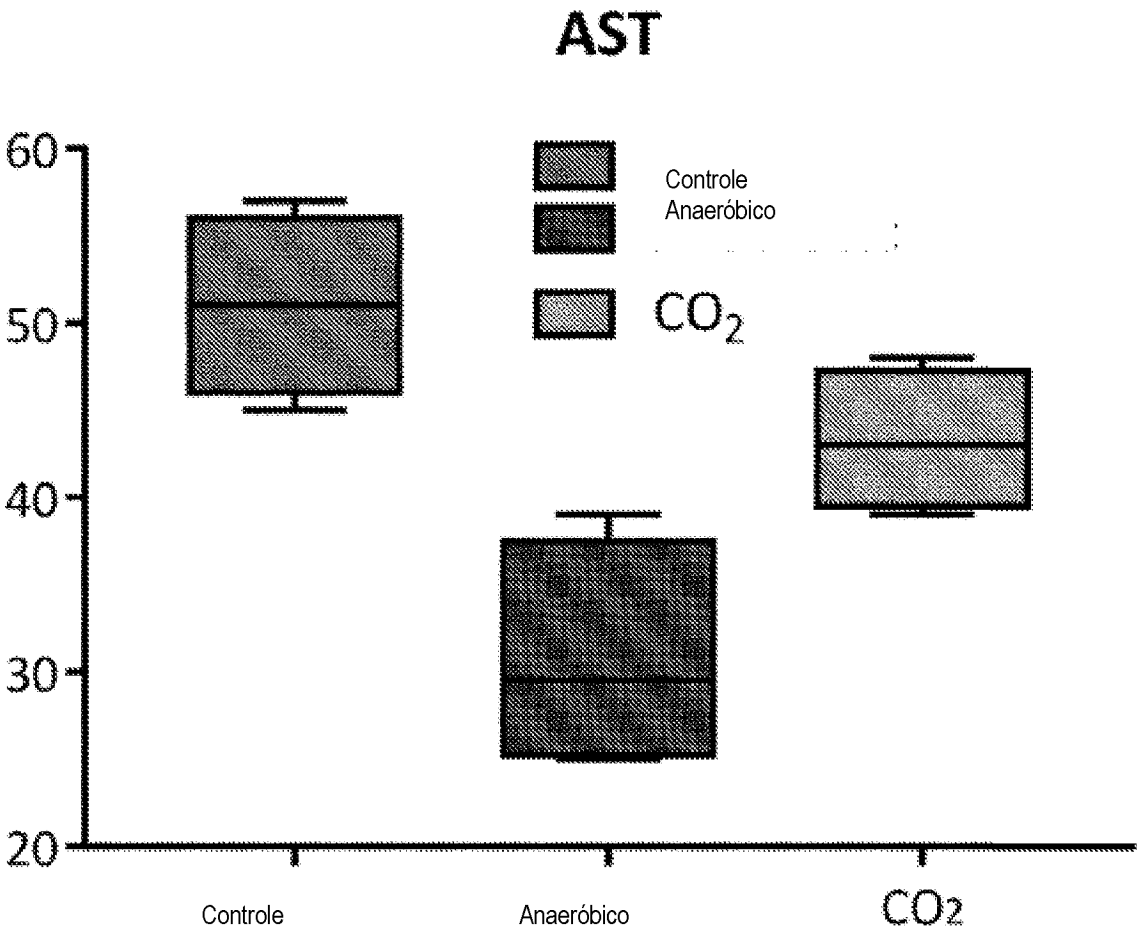

AST
60
50
40
30
20
Controle
Anaeróbico
CO_2
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **9B**

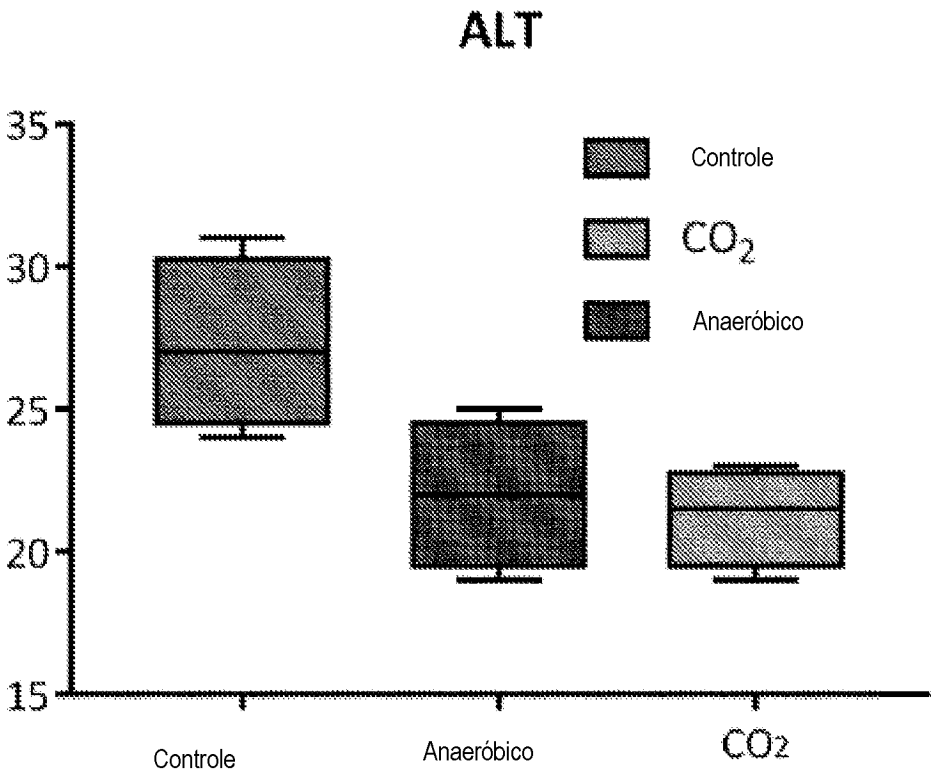

ALT
35
30
25
20
15
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **10A**

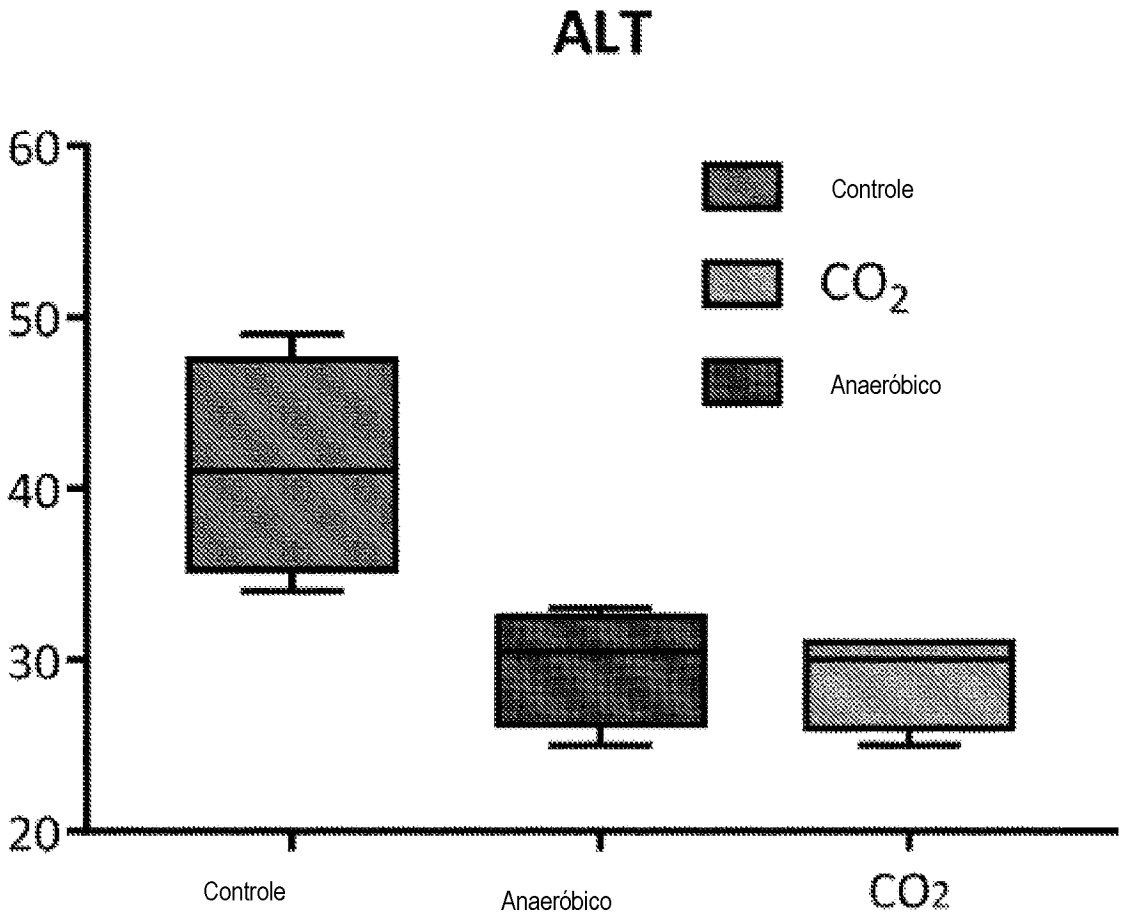

ALT
60
50
40
30
20
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **10B**

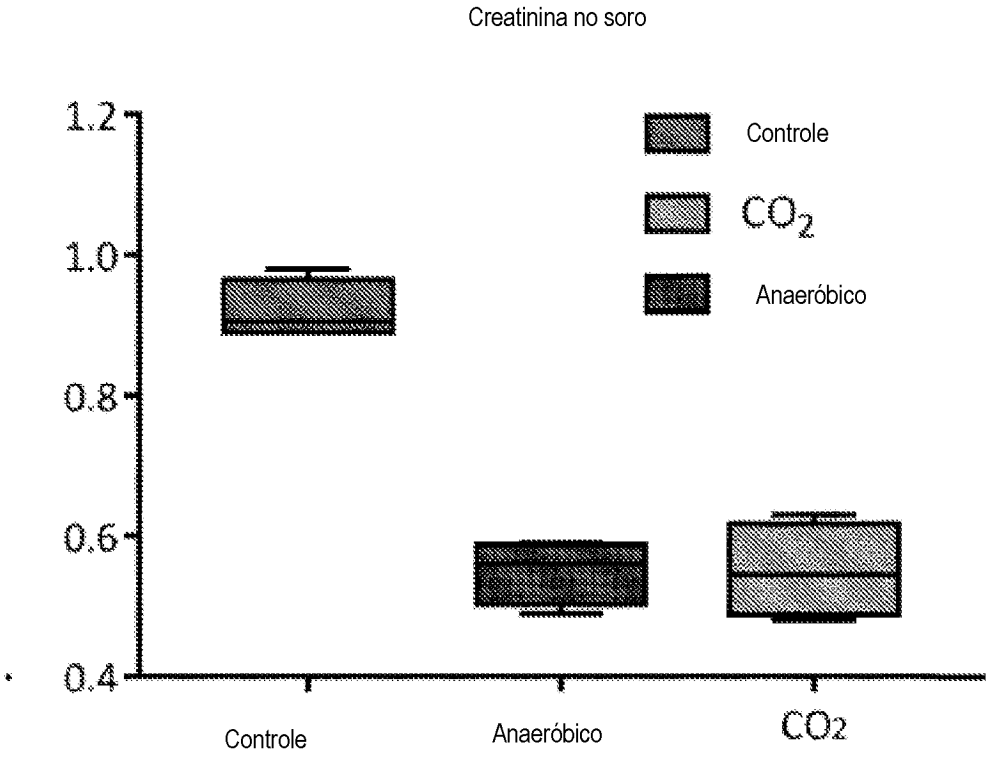

Creatinina no soro
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **11A**

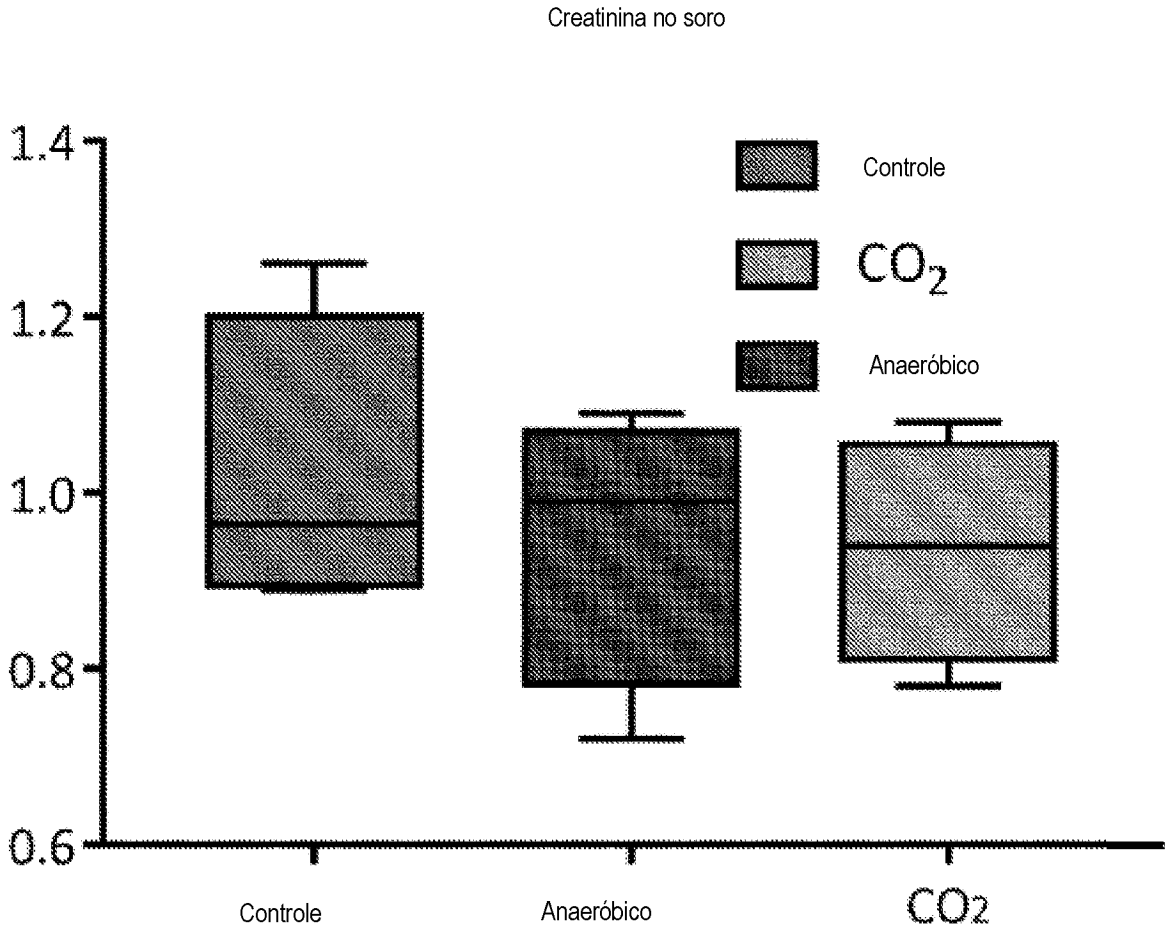

Creatinina no soro
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO2

FIGURA **11B**

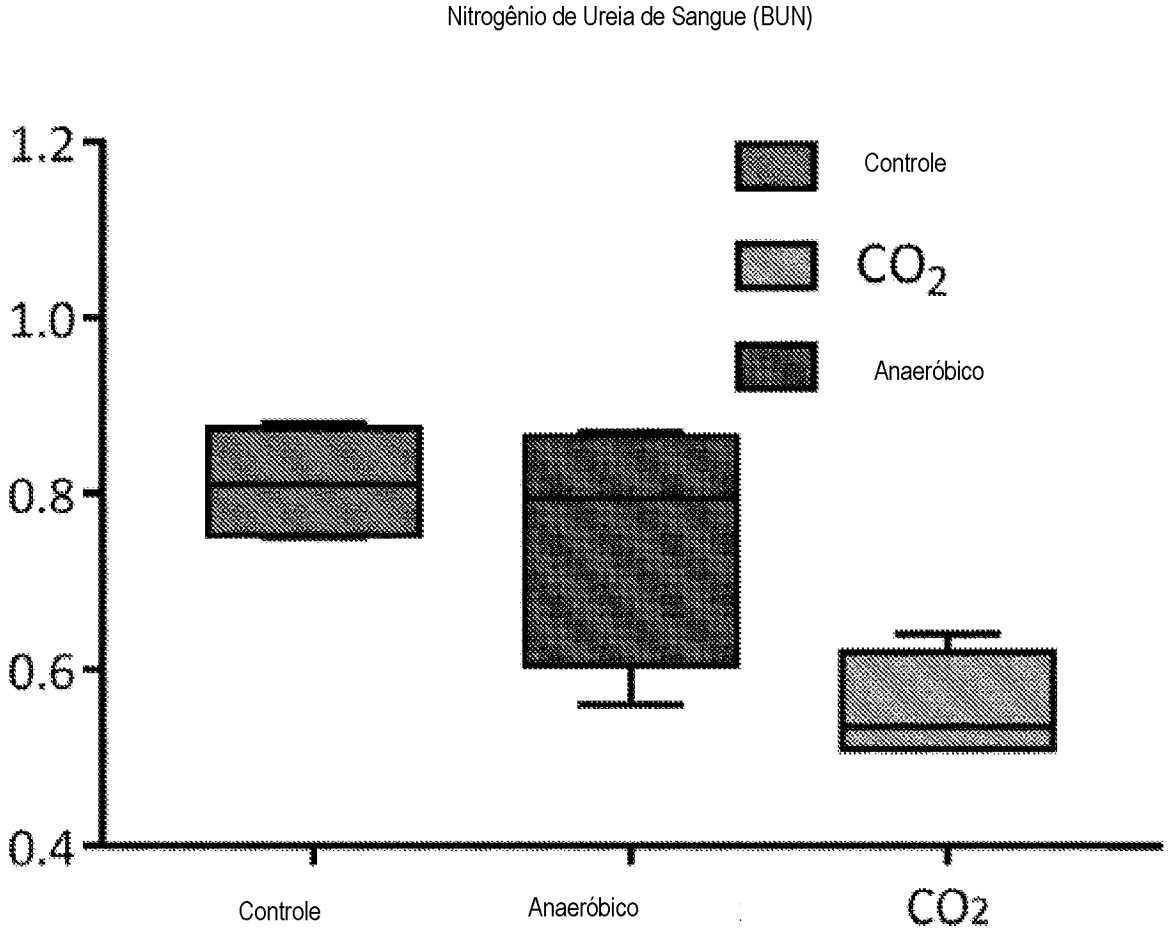

Nitrogênio de Ureia de Sangue (BUN)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO2

FIGURA **12A**

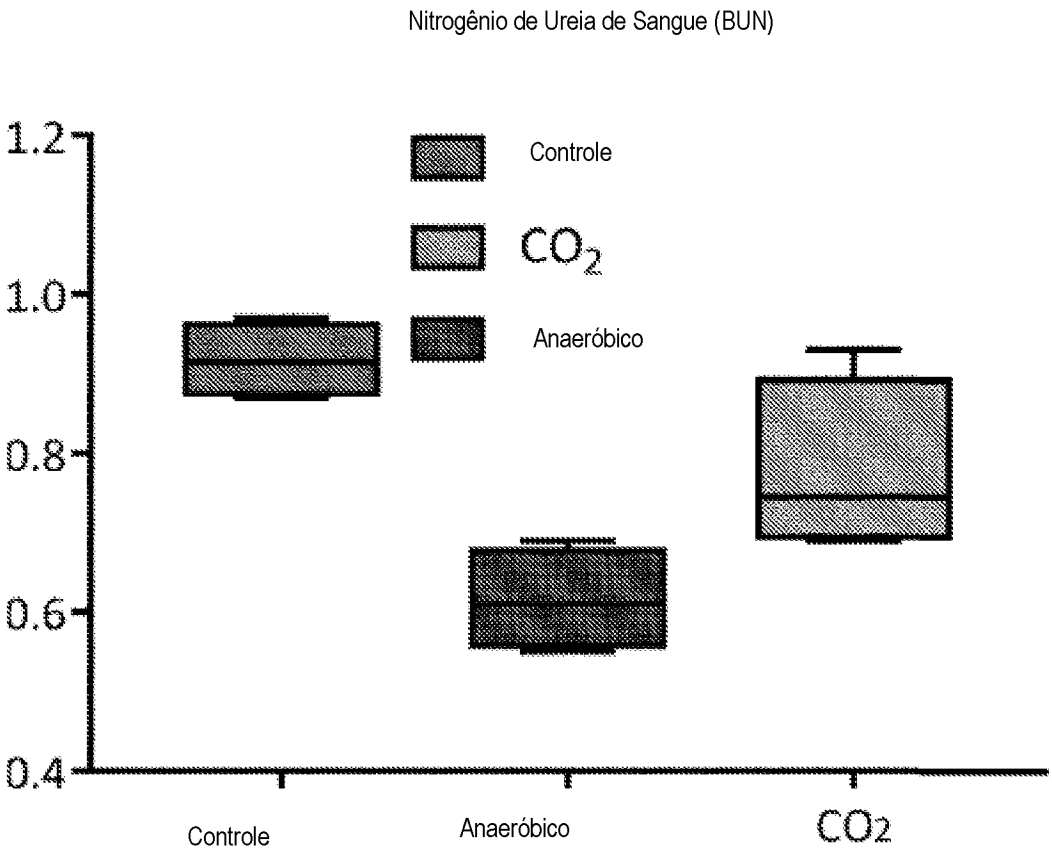

Nitrogênio de Ureia de Sangue (BUN)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **12B**

Fígado **CXCL1**

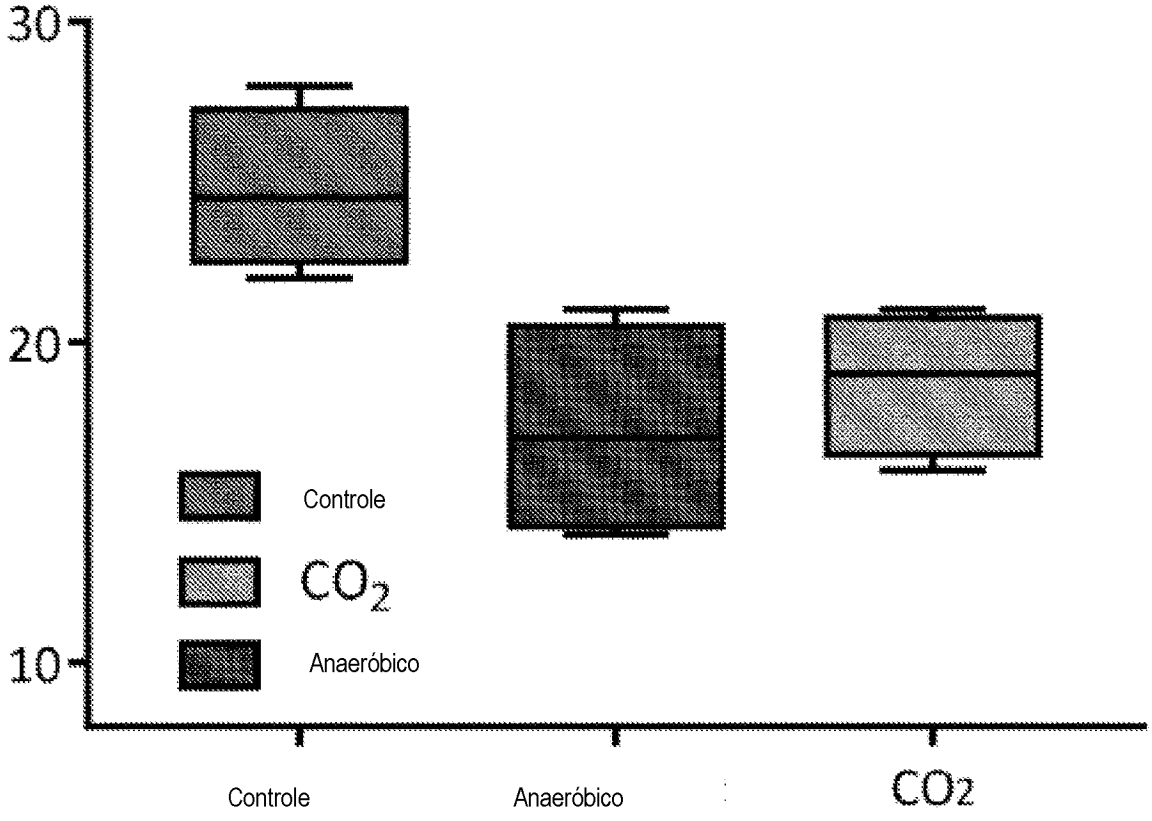


FIGURA **13A**

Fígado **CXCL1**

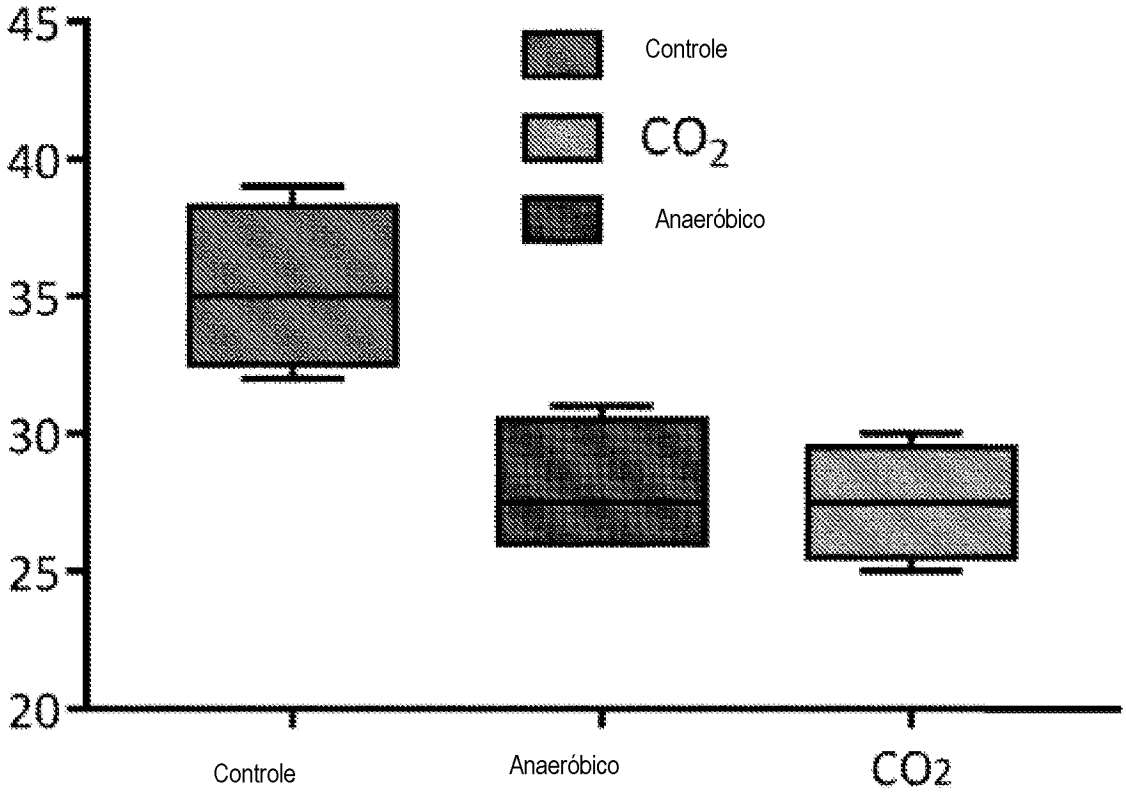


FIGURA **13B**

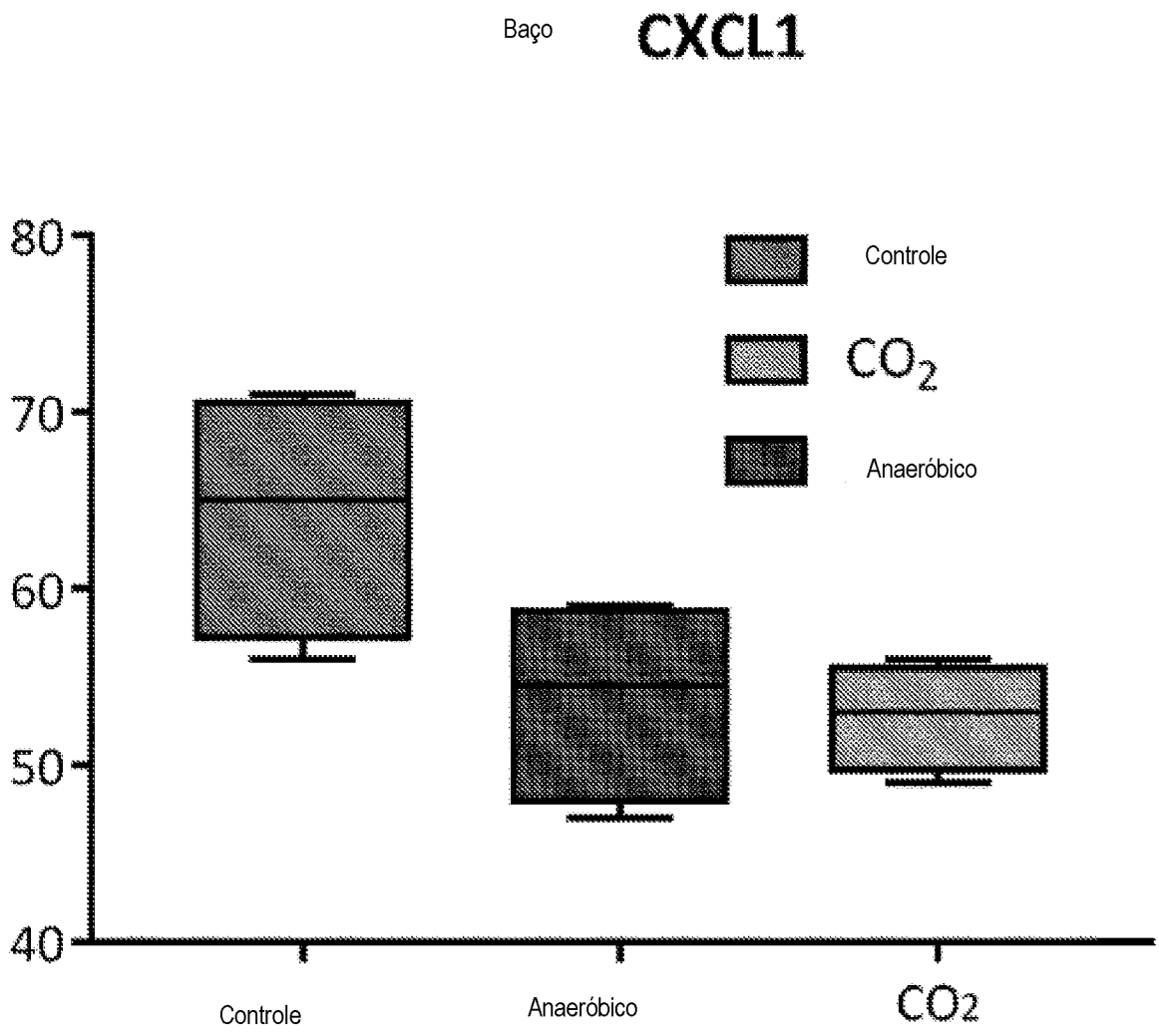

Baço
CXCL1
80
70
60
50
40
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **14A**

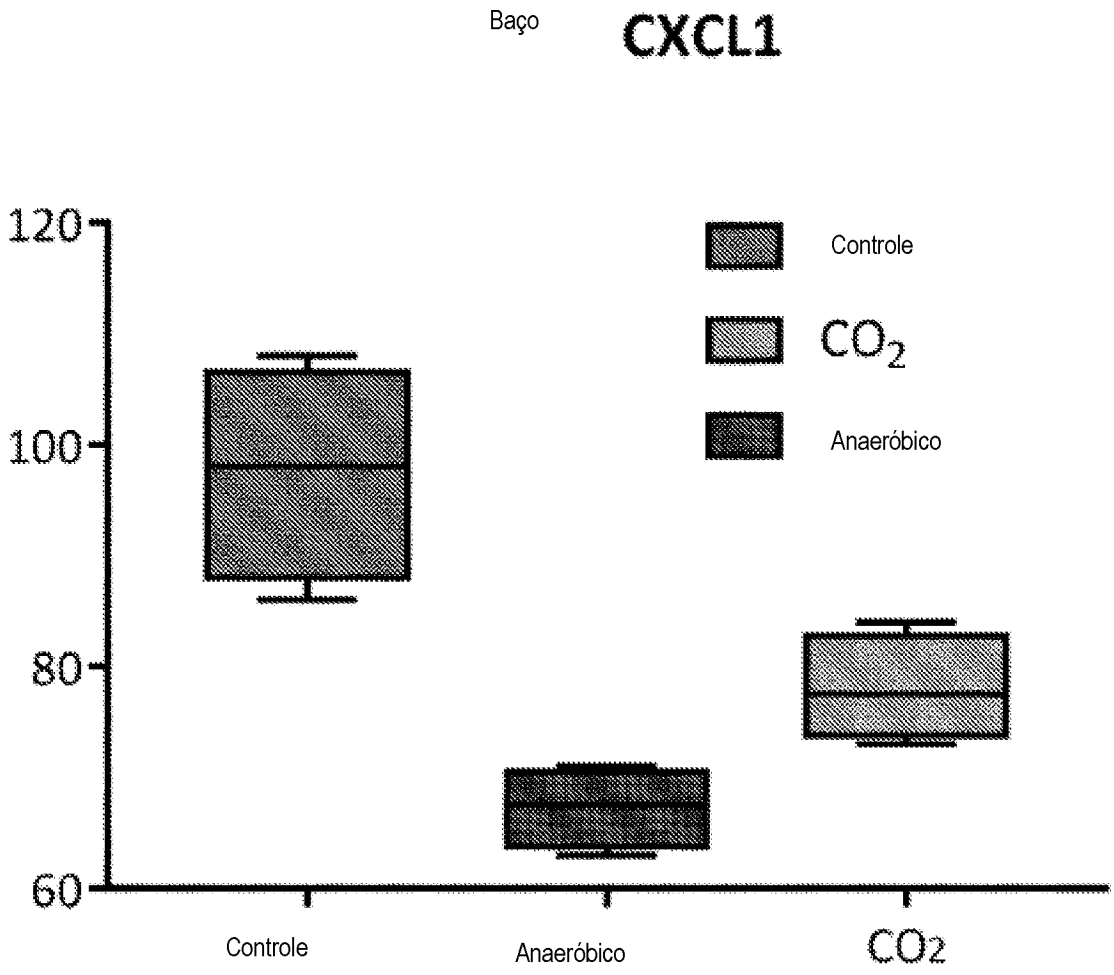

Baço
CXCL1
120
100
80
60
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **14B**

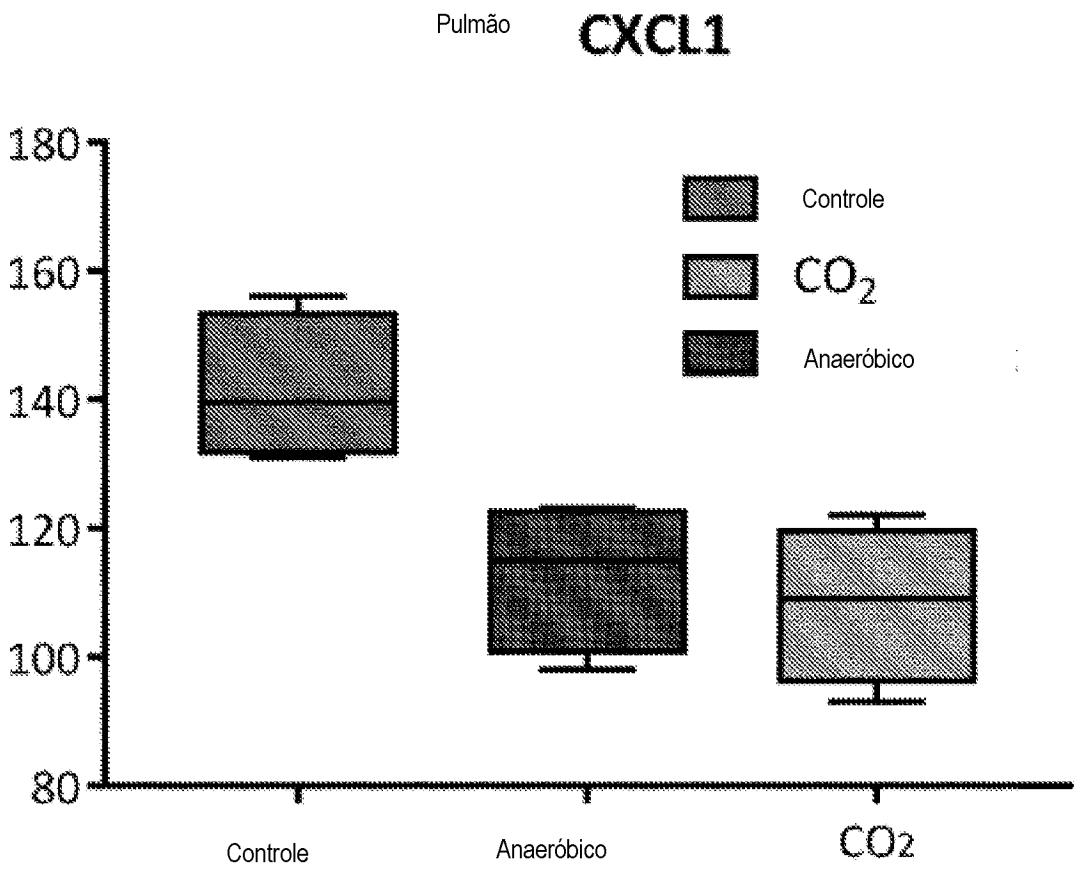

Pulmão
CXCL1
180
160
140
120
100
80
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO2

FIGURA **15A**

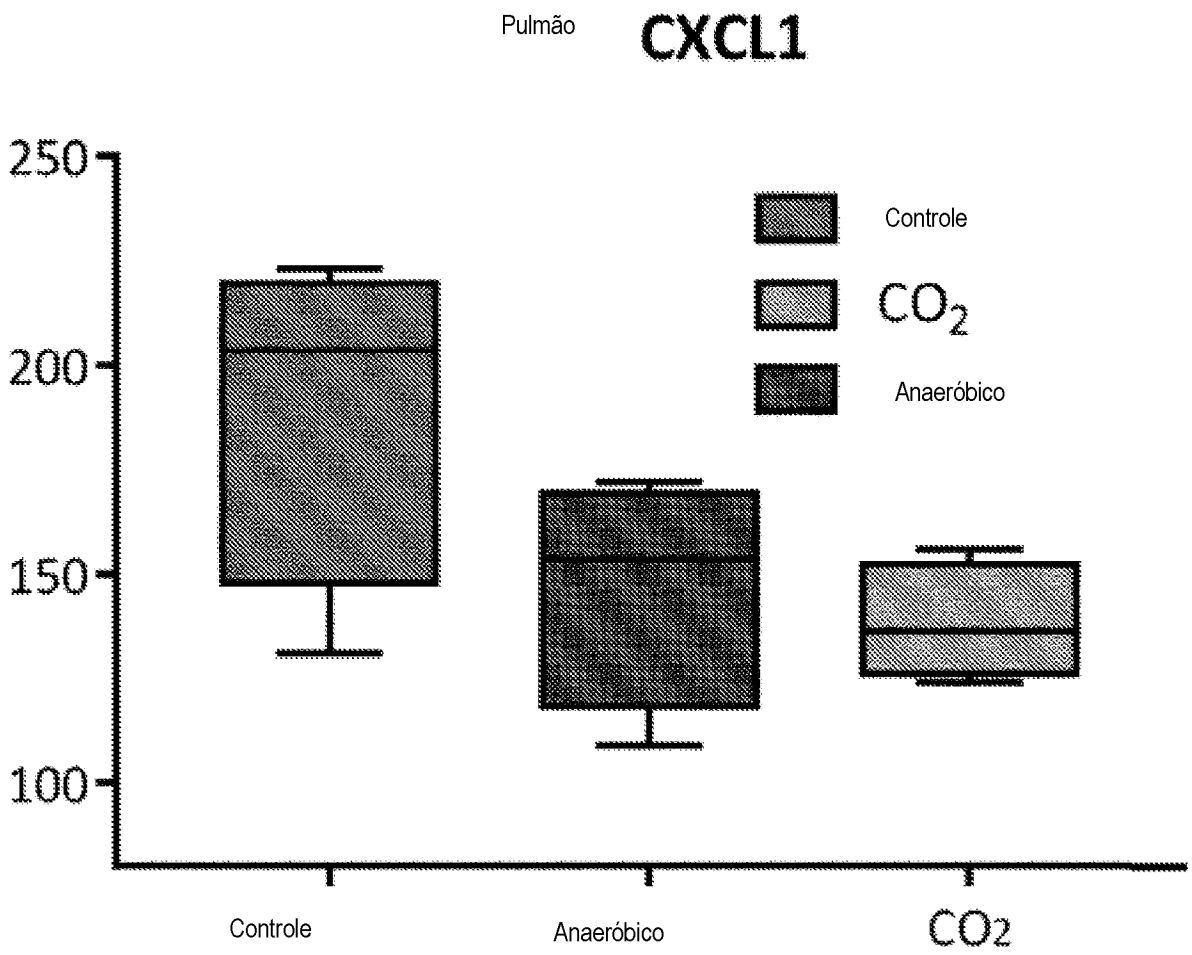

Pulmão
CXCL1
250
200
150
100
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **15B**

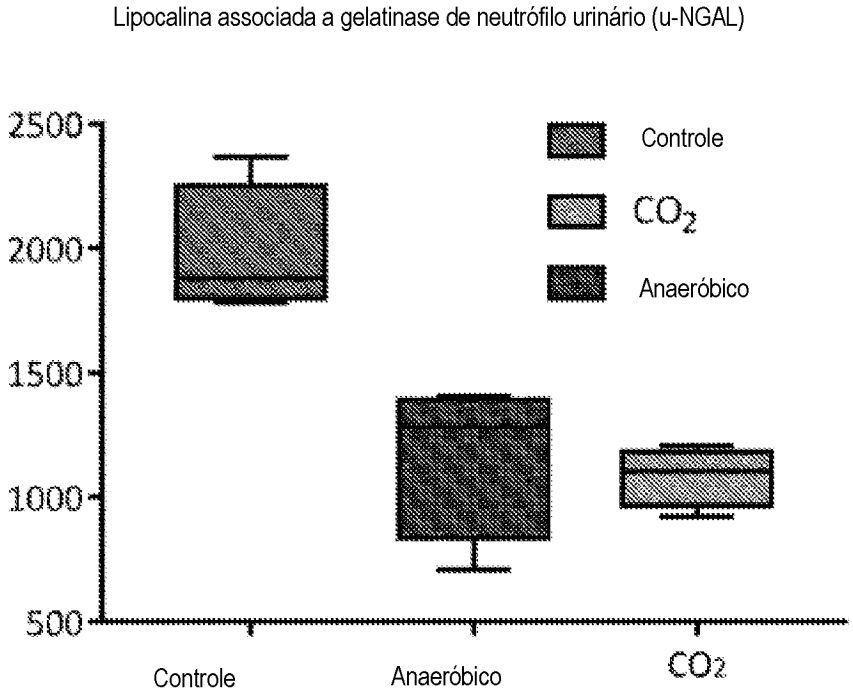

Lipocalina associada a gelatinase de neutrófilo urinário (u-NGAL)
2500
2000
1500
1000
500
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **16A**

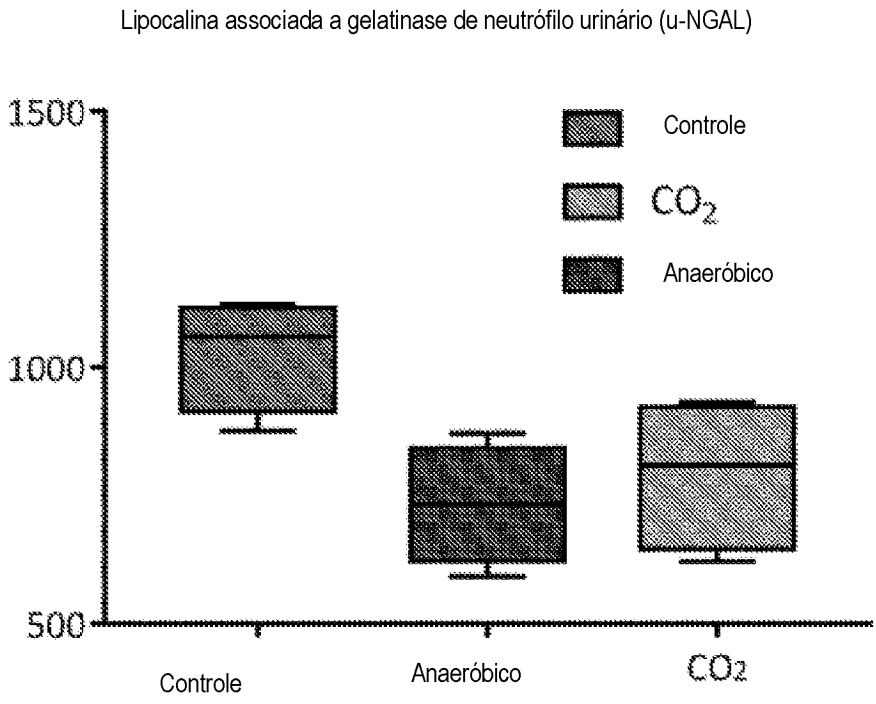

Lipocalina associada a gelatinase de neutrófilo urinário (u-NGAL)
1500
1000
500
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **16B**

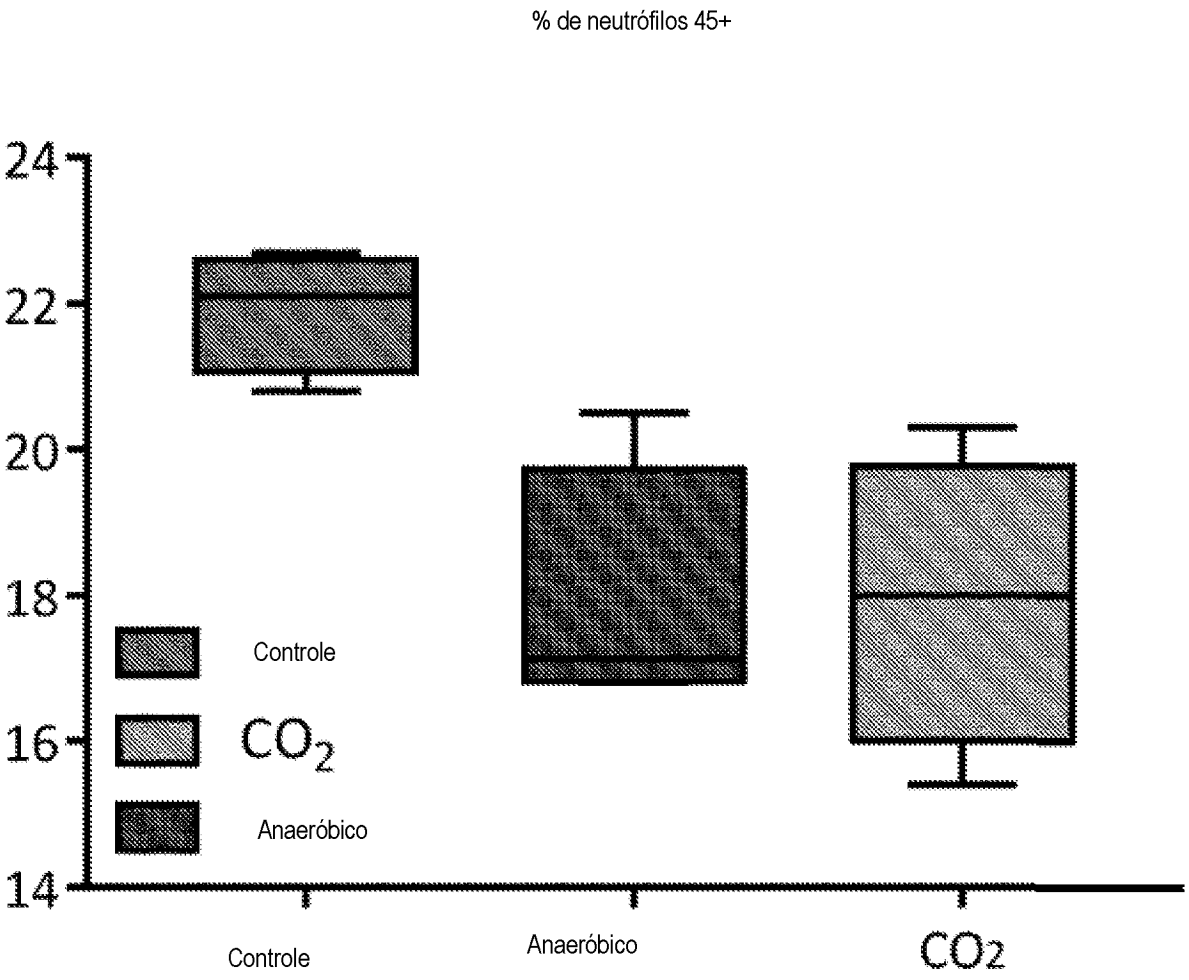

% de neutrófilos 45+
24
22
20
18
16
14
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **17A**

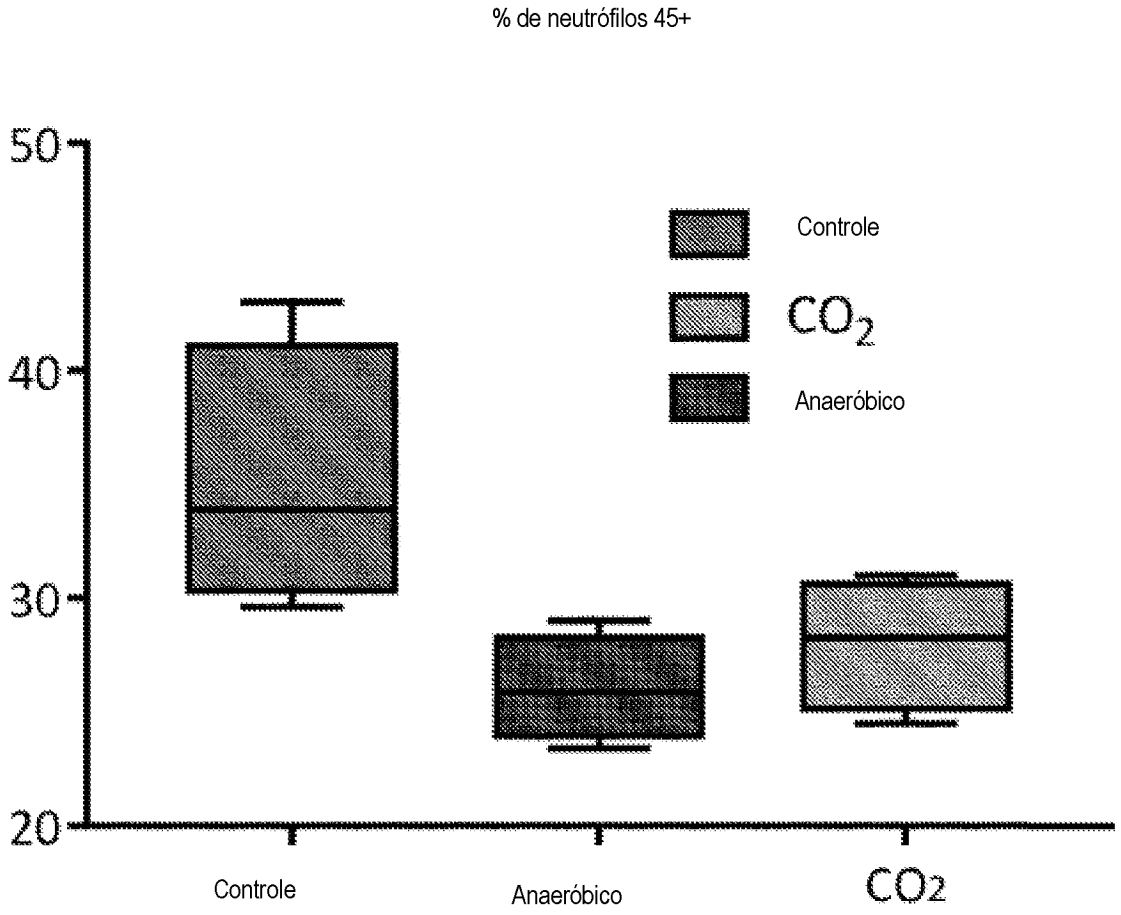

% de neutrófilos 45+
50
40
30
20
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **17B**

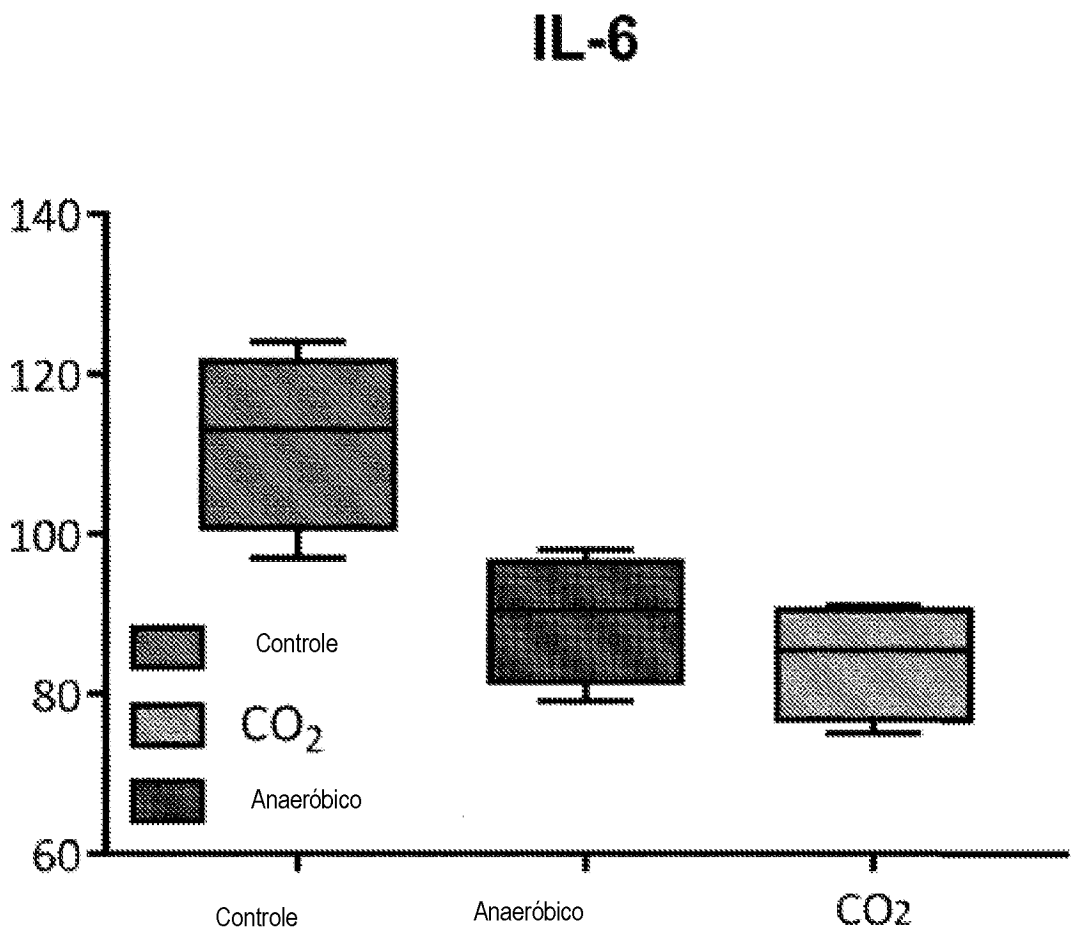

IL-6
140
120
100
80
60
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **18A**

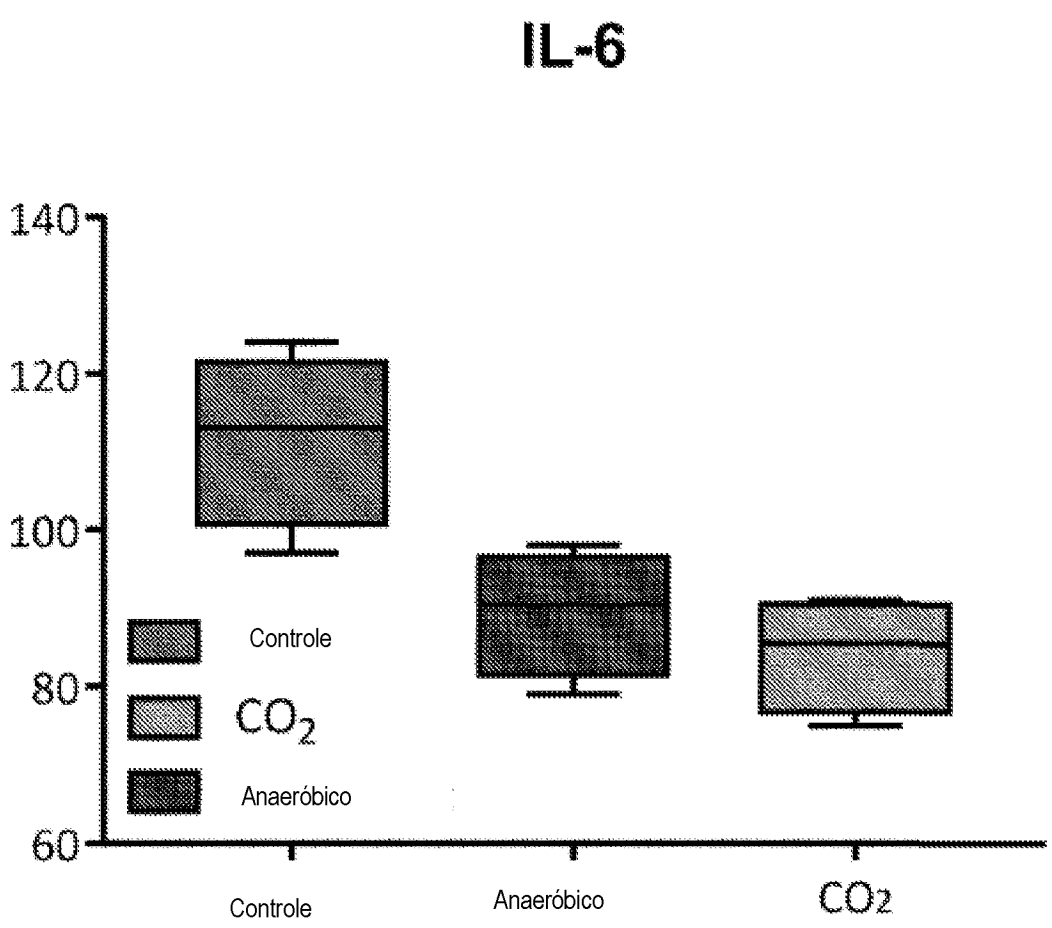

IL-6
140
120
100
80
60
Controle
CO_2
Anaeróbico
Controle
Anaeróbico
CO_2

FIGURA **18B**

RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODOS E TRATAMENTO DE TRAUMA".**

A presente invenção refere-se a métodos para a reversão de choque hemorrágico ou trauma hemorrágico.