



SAFE - PBM

Soluções Avançadas para

Facilitar a Execução do PBM

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ANEMIA E DIRETRIZES PARA TERAPIA COM ERITROPOETINA

AUTOR

Prof. Dr. Antonio Alceu dos Santos
CRM - SP 94077
Programa de pós-graduação (PPG) em Medicina: Hematologia e Oncologia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

COLABORADORES

Profa. Dra. Maria Stella Figueiredo
CRM - SP 44403
Disciplina de Hematologia e Hemoterapia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Melca Maria Oliveira Barros
CRM SP - 93165
Disciplina de Hematologia e Hemoterapia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Nelson Americo Hossne Júnior
CRM SP – 97287
Disciplina de Cirurgia Cardiovascular
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Manoel Antonio de Paiva Neto
CRM SP - 92048
Disciplina de Neurocirurgia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Rita de Cássia Rodrigues
CRM SP – 38165
Disciplina de Anestesiologia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Ítalo Capraro Suriano
CRM SP – 44903
Disciplina de Neurocirurgia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Isabel Cristina Céspedes
Disciplina de Genética
PPG em Medicina: Hematologia e Oncologia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Carlos Eduardo Panfilio
PPG em Medicina: Hematologia e Oncologia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Rosiane Mattar
CRM - 28533
Disciplina de Obstetrícia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Sue Yazaki Sun
CRM - 49981
Disciplina de Obstetrícia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

APOIO INSTITUCIONAL DA DIRETORIA CLÍNICA - HOSPITAL SÃO PAULO / UNIFESP

TERAPIAS DE PRESERVAÇÃO DO SANGUE DO PACIENTE

1 OTIMIZAR A HEMATOPOESE

2 OTIMIZAR A TOLERÂNCIA FISIOLÓGICA À ANEMIA

Exames essenciais para diagnóstico etiológico inicial da anemia

1. Hemograma
2. Reticulócitos
3. Ferro
4. Ferritina
5. Saturação de transferrina
6. Creatinina
7. Clearance de creatinina
8. Vitamina B12
9. Ácido Fólico
10. Proteína C Reativa

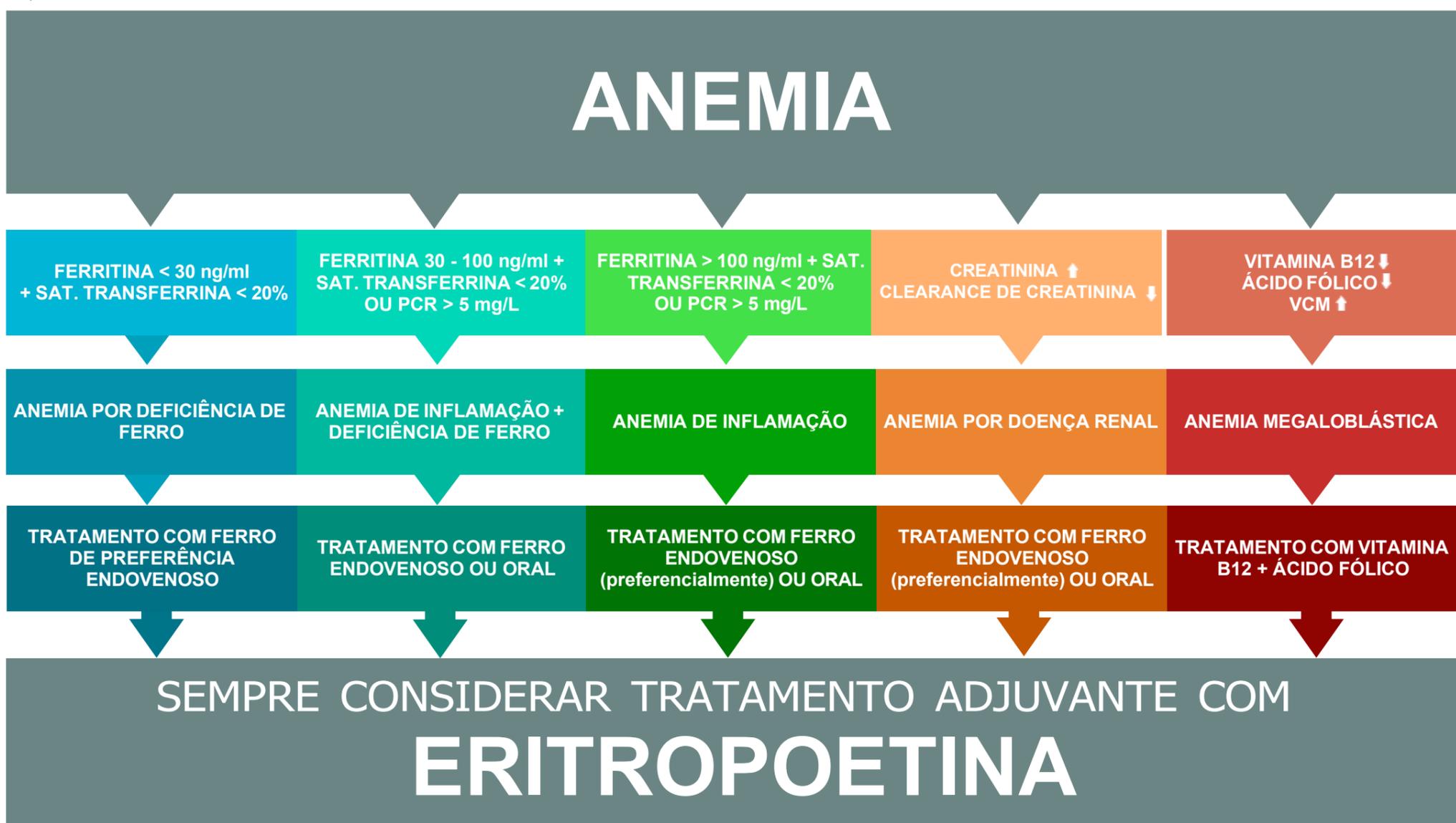
PROTOCOLO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ANEMIA

CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DAS ANEMIAS (CAUSAS MAIS FREQUENTES)

Anemia hipocrômica microcítica VCM < 80 FL	Anemia macrocítica VCM > 100 FL	Anemia normocrômica normocítica VCM: 80 – 100 FL
CAUSAS PROVÁVEIS		
Anemia Ferropriva Talassemia menor	Anemia Megaloblástica (Def. B12 e/ou folato) Doença da tireoide Doença hepática Síndrome Mielodisplásica	Reticulócitos ≤ 110.000* Anemia de Doença Crônica Anemia da Doença Renal Anemia de Doença Medular (Leucemia, Linfoma, etc)
		Reticulócitos > 110.000* Hemorragia recente Anemias Hemolíticas

*[Valor absoluto (reticulócitos/mm³) = Valor relativo (%) x N^o de hemácias (mm³)]

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO E MANEJO DA ANEMIA



PROTOCOLO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ANEMIA

TRATAMENTO DA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA^{1,2,3}

A. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

1. Intramuscular: Cianocobalamina, Hidroxicobalamina, Cobamida

- ▶ Usar 5.000 mcg 3x/semana por 2 semanas. Manter 1 ampola/semana até melhora da anemia.
 - Manifestação neurológica presente: 5.000 mcg em dias alternados até melhora neurológica (reavaliar em 3 semanas).
- ▶ Manutenção: 5.000 mcg, a cada 2-3 meses.
- ▶ Resposta ao tratamento: Reticulocitose em 4-7 dias (não há indicação de repetir dosagem de Vit. B12 – controle com hemograma).
- ▶ Falha de resposta: avaliar depósito de Fe.

2. Oral

- ▶ Mecobalamina 1.000 mcg: 1 comprimido sublingual ao dia.

B. DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO

- ▶ Ácido fólico 5 mg: via oral 1x/dia.

TRATAMENTO DA ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO⁴⁻¹⁴

A. ESTRATÉGIA DE RECUPERAÇÃO MAIS LENTA: VIA ORAL

DOSE EFICAZ: 100-200 mg/dia VO de ferro elementar (> 12 anos).

Nota:

- ▶ Vitamina C e alimentos ácidos aumentam a absorção oral do ferro.
- ▶ Antiácidos, bloqueadores H₂, inibidores da bomba de prótons, café, chá, leite, cereais e fibras alimentares reduzem a absorção oral do ferro, não use dentro de 1 a 2 horas após a administração do ferro.
- ▶ Estudos recentes sugerem a administração de sais de ferro em dias alternados pela possibilidade de uma maior eficácia e melhor tolerabilidade, porém, a padronização desse tratamento ainda precisa ser definida.¹⁵⁻¹⁷

SAIS DE FERRO PARA REPOSIÇÃO ORAL DISPONÍVEIS NO BRASIL¹⁸

Sal de Ferro	Apresentação	Fe elementar	Dose diária
Sulfato ferroso (20% de Fe elementar)	Drágeas: 200mg	40 mg	4-5 drágeas
	Drágeas: 300mg	60 mg	3 drágeas
	Drágeas: 500mg	100 mg	2 drágeas
	Gotas: 125 mg/mL	25 mg/mL	2 gotas/kg de peso
Hidróxido de Ferro III polimaltosado (30% de Fe elementar)	Comprimidos: 435 mg	123 mg	2 comprimidos
	Comp. mastigável: 330 mg	100mg	2 comprimidos
	Solução: 330 mg/mL	100 mg/mL	1 mL/5kg de peso
	Gotas: 182 mg/mL	50 mg/mL	1 gota/kg de peso
Ferro quelato glicinato (20% Fe elementar)	Comprimidos: 150 mg	123 mg	5 comprimidos
	Comprimidos: 300 mg	60 mg	3 comprimidos
	Comp. mastigável: 500 mg	100 mg/mL	2 comprimidos
	Flaconetes: 250 mg/mL	50 mg/5mL	4 flaconetes
	Gotas: 250 mg/mL	50 mg/mL	1 gota/kg de peso
Ferrocárbolina (33% Fe elementar)	Drágea: 400mg	120 mg/mL	2 drágeas

PROTOCOLO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ANEMIA

B. ESTRATÉGIA DE RECUPERAÇÃO MAIS RÁPIDA: VIA ENDOVENOSA

1. Sacarato de hidróxido férrico (*)

SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO - IV

Ampola: 5 ml → 20 mg/ml

Dose:

- Adultos → 100 mg
- Crianças: 0,15 ml/kg de peso
- Diluição NaCl 0,9% - 100ml
- Infusão em 30 minutos

Dose máxima/aplicação → 200 mg

- Diluição NaCl 0,9% - 200 ml
- Infusão em 60 minutos

Dose máxima semanal → 600 mg

(*) Cálculo do ferro total a ser reposto

► Calculadora

(Internet): www.mdapp.co/iron-deficiency-calculator-329/

► Fórmula:

Ferro total a ser reposto = [Hb (g/dL) desejada - Hb (g/dL) encontrada] x peso corporal (kg) x 2,4 + 500.

2. Carboximaltose férrica

CARBOXIMALTOSE FÉRRICA

Frasco-ampola: 10 ml → 50 mg/ml

Dose 200 até 500 mg

- Não indicado para < 14 anos
- Diluição NaCl 0,9% - 100 ml
- Infusão de 6 minutos

Dose máxima/aplicação → 20 mg de ferro/kg

- Diluição NaCl 0,9% - 250 ml
- Infusão em 15 minutos

Dose máxima semanal → 1.000 mg

Cálculo da dose é baseado no peso e no grau de anemia.

Fórmula simplificada:

Hb (g/dL)	Peso 35-70 kg	Peso ≥ 70 kg
≥ 10	1.000 mg	1.500 mg
< 10	1.500 mg	2.000 mg

3. Derisomaltose férrica

DERISOMALTOSE FÉRRICA

Ampolas: 5 e 10 ml → 100 mg/ml

Dose 20 mg de ferro/kg

- Indicado apenas para adultos

Dose e aplicação → 500 mg em bolus até 3x/semana

- Não diluído / diluído NaCl 0,9% < 20ml

- < 1.000 mg → mais de 15 min
- > 1.000 mg → mais de 30 min

NaCl 0,9%
- volume
< 500 ml

Cálculo da dose pode ser feita através da seguinte tabela simplificada:

Hb (g/dL)	Peso < 50 kg	Peso 50-70 kg	Peso ≥ 70 kg
≥ 10	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
< 10	500 mg	1.500 mg	2.000 mg

PROTOCOLO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ANEMIA

C. TRATAMENTO DA ANEMIA COM REPOSIÇÃO DE FERRO (PREFERENCIALMENTE) VIA ENDOVENOSA

- ▶ Obter uma resposta terapêutica mais rápida para correção da anemia.
- ▶ Anemia com ferritina < 100 ng/mL e saturação de transferrina < 20%.
- ▶ Anemia importante (hemoglobina < 10 g/dL) e necessidade de resposta terapêutica rápida.
- ▶ Otimizar resposta a administração dos agentes estimuladores da eritropoese.
- ▶ Anemia por hemorragias recorrentes (ginecológica, gastrointestinal), com perda excessiva de ferro pelo sangramento.
- ▶ Anemia na doença renal crônica não dialítica com ferritina < 100 ng/mL ou em diálise com ferritina < 200 ng/mL.
- ▶ Anemia em situações especiais de má absorção de ferro oral (doença gastrointestinal inflamatória crônica, gastroplastia redutora).
- ▶ Intolerância ao ferro oral (efeitos adversos significativos).
- ▶ Evitar uso prolongado da terapia oral.

D. CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES SOBRE REPOSIÇÃO DE FERRO

- ▶ Se hemoglobina (Hb) não se elevar em 21 dias após terapia oral de reposição de ferro, avaliar administração endovenosa.
- ▶ A ferritina pode estar falsamente elevada na presença de doenças crônicas, inflamatórias, infecciosas, malignas ou hepáticas.
- ▶ Avalie a ferritina sérica somente após quatro a seis semanas da última dose de ferro (a ferritina está sempre elevada durante a reposição de ferro endovenoso).
- ▶ Nos casos de infecção aguda ou crônica, a suplementação de ferro deve ser feita com cautela e deve ser evitada nos pacientes com bacteremia em curso.
- ▶ NUNCA SUPLEMENTAR COM FERRO ENDOVENOSO pacientes com potencial sobrecarga de ferro secundária, como por exemplo: anemias hemolíticas hereditárias, síndrome mielodisplásica, anemia de Fanconi, etc.. Sempre avaliar primeiro o status do ferro.

E. REPOSIÇÃO DE FERRO EM NEONATOS E CRIANÇAS

- ▶ Sais de Ferro por VO: Dose de 3 a 5 mg/kg/dia via oral de ferro elementar (máximo de 100 mg/dia até idade de 1 ano) por no mínimo oito semanas, até obtenção de ferritina sérica maior que 15 ng/mL (ideal entre 30 e 300 ng/mL).
- ▶ Sacarato de hidróxido férrico IV: 20 mg/kg/semana ou 3 mg/kg/dia. A dose total de ferro IV pode ser estimada pela fórmula de Ganzoni e administrada semanalmente.
- ▶ Carboximaltose férrica / derisomaltose férrica: NÃO RECOMENDADOS PARA CRIANÇAS.

A associação de EPO e ferro IV tem se mostrado efetiva na elevação de Hb e prevenção de transfusões²⁹ em múltiplos cenários.

IMPORTANTE: A terapia com EPO é adjuvante no tratamento padrão da doença de base e, sempre que possível, deve ter o acompanhamento do especialista da condição clínica inicial que resultou na anemia.

✓ CIRÚRGICOS

1. CIRURGIA ELETIVA, COM RISCO DE TRANSFUSÃO, COM MAIS DE 3 SEMANAS PARA PREPARO DO PACIENTE

- **Hb \geq 13 g/dL (\geq 12 g/dL em mulheres):** não indicado uso de EPO, avalie necessidade de suplementar com ferro e/ou vitamina B12.
- **Hb 11–13 g/dL:** faça o diagnóstico e trate a anemia até Hb \geq 13 g/dL.
- **Hb $<$ 11 g/dL:** adiar a cirurgia. Faça o diagnóstico e trate a anemia até Hb \geq 13g/dL.
 - Administre EPO 600 UI/kg via SC ou IV, nos dias 21, 14 e 7 antes da cirurgia e no dia da cirurgia.
 - ◆ Em pré-operatório de cirurgia oncológica suspender EPO quando Hb \geq 10 g/dL.
- Se ferritina $<$ 100 ng/dL suplementar com ferro IV.
 - Por exemplo: Sacarato de hidróxido férrico IV 100 mg 6x/semana ou 200 mg IV 3x/semana, depois de 10 doses, considerar possibilidade de mudança para ferro VO.

2. CIRURGIA ELETIVA, COM RISCO DE TRANSFUSÃO, COM MENOS DE 3 SEMANAS PARA PREPARO DO PACIENTE

- **Hb \geq 13 g/dL (\geq 12 g/dL em mulheres):** não indicado uso de EPO, avalie necessidade de suplementar com ferro e/ou vitamina B12.
- **Hb 11–13 g/dL:** adiar a cirurgia e tratar a anemia e tente Hb \geq 13 g/dL.
- **Hb $<$ 11 g/dL:** adiar a cirurgia.
 - Administrar EPO 600 UI/kg/semana via SC ou IV; a seguir 300 UI/kg/dia via SC ou IV, 10 dias antes da cirurgia e até 4 dias após a cirurgia.
 - Em pré-operatório de cirurgia oncológica suspender EPO quando Hb \geq 10 g/dL.
- Se ferritina $<$ 100 ng/dL suplementar com ferro IV.

3. CIRURGIA NÃO ELETIVA, COM ANEMIA E RISCO DE TRANSFUSÃO

- Inicie EPO 40.000 UI via IV como dose de ataque, a seguir 300 UI/kg/dia via IV ou SC até a cirurgia.
- Suplementar com ferro IV.

IMPORTANTE: Sempre que possível adiar a cirurgia por 7 dias, particularmente nos casos de Hb $<$ 9 g/dL.

✓ NÃO CIRÚRGICOS

1. ANEMIA PÓS-OPERATÓRIA POR PERDA SANGUÍNEA

► Primeiro dia do Pós-Operatório:

- **Hb $>$ 10 g/dL e $<$ 12 g/dL:** Se Hb e ferritina normais na avaliação pré-cirúrgica \rightarrow repor ferro VO 200 mg/dia assim que possível (adultos).
 - NÃO INDICADO USO DE EPO.
- **Hb $<$ 10 g/dL:** Se Hb e ferritina normais na avaliação pré-cirúrgica \rightarrow iniciar EPO 300 UI/kg/dia via SC ou IV até chegar a 3 doses.
 - Reavalie o paciente. Se necessário, manter EPO por mais 3 a 4 doses.
- Se ferritina $<$ 100 ng/dL suplementar com ferro IV.

2. ANEMIA EM PACIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 600 UI/kg (ou 40.000 UI) via SC ou IV semanal.
 - Outra opção: 10.000 UI SC ou IV 1x/dia por quatro dias na semana.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro IV.

3. ANEMIA INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 600 UI/kg (ou 40.000 UI) via SC ou IV semanal até Hb \geq 10 g/dL.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro IV.

4. ANEMIA POR INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 100–200 UI/kg via SC ou IV 3x/semana.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro IV.

5. ANEMIA PÓS-TRAUMA E/OU HEMORRAGIA

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 600 UI/kg (ou 40.000 UI) via SC ou IV semanal.
 - Outra opção: EPO a 300 UI/kg/dia via SC ou IV até 10 doses e, então, reavalie o paciente.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro IV.

6. ANEMIA POR COLAGENOSSES E VASCULITES DESDE QUE EXCLUÍDAS ANEMIAS AUTOIMUNES

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 100–150 UI/kg via SC, 3x/semana.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro IV.

7. HIV, CORONAVÍRUS E OUTROS VÍRUS ASSOCIADOS À ANEMIA

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 100–150 UI/kg via SC, 3x/semana.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro IV.

8. ANEMIAS EM NEONATOS E CRIANÇAS ⁴⁰⁻⁴⁴

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 600–1.400 UI/kg/semana (doses divididas) ou 200 UI/kg/dia IV.
 - Quando o acesso venoso for difícil, use via SC.
- Se ferritina < 15 ng/dL suplementar com ferro IV.

A anemia na gravidez é definida pela OMS como um nível de Hb <11 g/dL. Em todo o mundo, até 40% das mulheres grávidas recebem um diagnóstico de anemia⁴⁵.

TERAPIA INICIAL DA ANEMIA GESTACIONAL COM REPOSIÇÃO DE FERRO

- **Indicações para terapia via oral (avaliar saturação da transferrina e ferritina)**
 - ❖ Deficiência de ferro sem anemia: repor 50 mg de ferro elementar 2x por semana.
 - ❖ Deficiência absoluta de ferro com anemia: repor 100 mg de ferro elementar em dias alternados.
- **Indicações para terapia via intravenosa⁴⁵⁻⁴⁷**
 - ❖ Intolerância à terapia com ferro oral.
 - ❖ Anemia que requer rápida normalização (gravidez avançada > 34 semanas) e/ou Hb < 10,5 g/dL.
 - ❖ Anemia com Hb ≤ 8 g/dL em pacientes com menos de 28 semanas de gestação por deficiência de ferro (ferritina <30 ng/ml).
 - ❖ Resposta inadequada à terapia com ferro oral (aumento insuficiente dos níveis de Hb < 1 g/dL em 14 dias).
 - ❖ Terapia suplementar com uso de EPO (**NOTA:** A EPO tem muito baixa eficácia em um cenário de deficiência de ferro, sendo necessária sua suplementação nos indivíduos submetidos a tratamento com EPO).
- **Contraindicações⁴⁸⁻⁵⁰**
 - ❖ Terapia com ferro intravenoso deve ser evitada antes da 16ª semana de gestação.
 - ❖ Nos casos de infecção aguda ou crônica, a suplementação de ferro deve ser feita com cautela, devendo ser evitada nos pacientes com bacteremia em curso.
 - ❖ Nunca suplementar com ferro intravenoso os pacientes com potencial sobrecarga de ferro secundária, como por exemplo: anemias hemolíticas hereditárias, síndrome mielodisplásica, anemia de Fanconi, e outras. Sempre avaliar primeiro o *status* do ferro.
- **Considerações importantes na terapia com ferro^{48,49,51,52}**
 - ❖ Os níveis de Hb aumentam em aproximadamente 2 g/dL em 3-4 semanas.
 - ❖ Quando Hb ≥ 11 g/dL a terapia com ferro ORAL ou IV deve ser continuada até que um nível alvo de ferritina de 50 ng/ml.
 - ❖ Terapia com ferro intravenoso deve ser administrada na ausência de contraindicações, SOMENTE após a 16ª semana de gestação.

TERAPIA SUPLEMENTAR COM EPO DA ANEMIA GESTACIONAL

- **Indicações de uso de EPO⁵³⁻⁵⁶**
 - ❖ Anemia em pacientes com gestação > 34 semanas e que não responderem ao ferro isoladamente (ORAL ou IV).
 - ❖ Anemia com Hb < 9,5 g/dL.
 - ❖ Anemia em pacientes com insuficiência renal crônica (RFG < 60 ml/min/1,73m² ou em diálise).

Nota: Anemias associadas a doenças hematológicas e/ou anemias que não responderem ao tratamento (ausência de elevação da Hb) após 2-3 semanas com ferro IV + EPO, devem ser acompanhadas pelo hematologista.
- **Doses preconizadas de EPO^{53,54,57,58}**
 - ❖ EPO 300 UI/kg/semana, SC ou IV, reavaliar em 1 semana, se houver aumento da Hb manter esta dose até Hb ≥ 10 g/dL.
 - ❖ EPO 600 UI/kg/semana, SC ou IV, se não houver aumento da Hb e na presença de anemia (Hb < 9,5g/dL) e/ou gravidez > 34 semanas.
- **Considerações importantes na terapia com EPO^{47,53,58-60}**
 - ❖ Terapia com EPO deve ser interrompida quando forem atingidos níveis de Hb >10 g/dL.
 - ❖ Terapia com EPO é segura na gravidez, não havendo relatos de tromboembolismo, desde que se mantenha níveis de Hb < 11g/dL.
 - ❖ EPO combinada com ferro intravenoso é uma alternativa em casos de anemia resistente ou não resolvida apenas com suplementação de ferro.
 - ❖ EPO mostra ser segura tanto para a mãe como para o feto, independentemente da idade gestacional.
 - ❖ Os níveis endógenos de eritropoetina aumentam 2 a 4 vezes na gestação, assim deve-se evitar a hemoconcentração pela maior possibilidade de eventos tromboembólicos.

■ MANEJO DO TRATAMENTO COM EPO

- ▶ Aumento de ≥ 1 g/dL de Hb em relação à Hb inicial em uma semana \rightarrow continue com a dose padrão de EPO.
- ▶ Sem aumento da Hb em uma semana \rightarrow aumentar dose de EPO para 150-300 UI/kg IV em intervalos de 24-72 horas até completar cinco doses.
- ▶ **Sem elevação da Hb em duas semanas \rightarrow avalie causas de resistência à EPO (*).**
 - **Considere usar EPO na dose de 300 UI/kg/dia IV por cinco dias nos indivíduos com anemia grave (Hb < 5 g/dL).**
 - (*) Causas de resistência à EPO: déficit de ferro, doença infecciosa/inflamatória, neoplasia, deficiência de folato ou vitamina B12, hipotireoidismo, perda oculta de sangue, presença de autoanticorpos anti-eritropoetina, hemólise.
- ▶ Se a Hb não elevou após 2-3 semanas, necessária reavaliação da indicação de EPO e encaminhamento ao hematologista.
- ▶ Na anemia moderada à grave, a viscosidade do sangue é muito baixa e o uso da EPO é seguro com baixos eventos trombóticos, até atingir Hb = 10 g/dL.^{31,61}
- ▶ Em anemia crítica (Hb < 7 g/dL) utilize EPO 40.000 UI via IV ou SC em dose de ataque, a seguir EPO 300 UI/kg/dia até Hb ≥ 7 g/dL, e finalizar com EPO 600 UI/kg/semana.²⁴
- ▶ Para melhor eficácia da terapia com EPO, é essencial corrigir deficiência de ferro e de outras vitaminas.
- ▶ Use EPO via IV nos casos de anemia aguda grave, doenças críticas, absorção subcutânea deficiente por edema ou alterações no fluxo sanguíneo.
- ▶ A via IV pode atingir concentrações mais rápidas de EPO no plasma.

■ AJUSTES NA DOSAGEM DE EPO

- ▶ Se houver aumento da Hb em 1,5 g/dL em qualquer período de duas semanas \rightarrow diminuir a dose em 25%.
- ▶ Se Hb ≥ 11 g/dL (Hb ≥ 10 g/dL em pacientes em quimioterapia) \rightarrow descontinuar a EPO.
- ▶ Apresentações da EPO:
 - **Alfaepoetina:** 1.000 UI; 2.000 UI; 3.000 UI; 4.000 UI; 10.000 UI e 40.000 UI.
 - Exemplo de Diluição de EPO:
 - Paciente de 60 kg: dose 600 UI/kg/semana = 36.000 UI.
 - Alfaepoetina 4.000 UI: 9 frascos (36.000 UI) diluir em 50 ml de SF 0,9% e fazer infusão IV lenta em 20 minutos, 1x/semana.
- ▶ BISSIMILARES da EPO:
 - **Alfadarbepoetina:** dose única 0,45 g/kg/semana ou 0,75 g/kg de 2/2 semanas via IV.
 - **Betaepoetina:** dose única 0,6 mcg/kg de 2/2 semanas ou 1,2 mcg/kg/mês via IV ou SC.
- ▶ CUIDADOS NA UTILIZAÇÃO DA EPO
 - Em pacientes oncológicos \rightarrow necessária profilaxia de trombose durante uso de EPO, se necessário usar anticoagulantes.
 - Se o paciente desenvolver hipertensão arterial \rightarrow tratar a hipertensão. Avaliar 'risco X benefício' do uso da EPO.

MONITORAMENTO DE POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS DA EPO

O uso da EPO reduziu a mortalidade em pacientes gravemente doentes com anemia, sem resultar em aumento no risco de eventos adversos ou mortalidade em 30 dias.^{62,63}

- ▶ Hipertensão arterial de difícil controle.
- ▶ Hipersensibilidade à albumina humana.
- ▶ Hipersensibilidade a produtos derivados de linhagens celulares de mamíferos.
- ▶ Evento tromboembólico recente / pacientes oncológicos.
- ▶ Aplasia seletiva de série vermelha / hemoglobinopatias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesthesia and analgesia*. 2005;101(6):1858-1861.
2. Chan CQ, Low LL, Lee KH. Oral Vitamin B12 Replacement for the Treatment of Pernicious Anemia. *Frontiers in medicine*. 2016;3:38.
3. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B(12) versus intramuscular vitamin B(12) for vitamin B(12) deficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;3(3):CD004655.
4. Cançado RD. Tratamento da anemia ferropênica: alternativas ao sulfato ferroso. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31:121-122.
5. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233-247.
6. Carnielli VP, Da Riolo R, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1998;79(1):F44-48.
7. Lin DM, Lin ES, Tran MH. Efficacy and safety of erythropoietin and intravenous iron in perioperative blood management: a systematic review. *Transfusion medicine reviews*. 2013;27(4):221-234.
8. Rognoni C, Venturini S, Meregaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron- Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clinical drug investigation*. 2016;36(3):177-194.
9. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2014;54(2):306-315.
10. de Mattos BA, Silla LMR, Krug BC, et al. Anemia por deficiência de ferro. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014. 2014; Accessed 17/02/2020.
11. Venturieri MO, Komati JTS, Lopes LHC, Sdepanian VL. Treatment with Noripurum EV((R)) is effective and safe in pediatric patients with inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2019;54(2):198-204.
12. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta- analysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(1):12-23.
13. Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surgical infections*. 2009;10(1):9-19.
14. Salim SA, Cheungpasitporn W, Elmarazy A, et al. Infectious complications and mortality associated with the use of IV iron therapy: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2019;51(10):1855-1865.
15. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020;105(5):1232-1239.
16. Kaundal R, Bhatia P, Jain A, et al. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron- deficiency anemia. *Annals of hematology*. 2020;99(1):57-63.
17. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *The American journal of medicine*. 2008;121(11):943-948.
18. Arruda MM, Figueiredo MS. Anemia por deficiência de ferro. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, eds. *Tratado de Hematologia*. 1ª ed. 2013.
19. Santos AA, Silva JP, Silva Lda F, Sousa AG, Piotto RF, Baumgratz JF. Therapeutic options to minimize allogeneic blood transfusions and their adverse effects in cardiac surgery: a systematic review. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2014;29(4):606-621.
20. Ng T, Marx G, Littlewood T, Macdougall I. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(933):367-376. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *European journal of anaesthesiology*. 2017;34(6):332-395.
21. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(22):2827-2835.
22. Tan GM, Guinn NR, Frank SM, Shander A. Proceedings From the Society for Advancement of Blood Management Annual Meeting 2017: Management Dilemmas of the Surgical Patient-When Blood Is Not an Option. *Anesthesia and analgesia*. 2019;128(1):144-151.
23. Monk TG. Preoperative recombinant human erythropoietin in anemic surgical patients. *Critical care*. 2004;8 Suppl 2(Suppl 2):S45-48.
24. Stubbs JR. Alternatives to blood product transfusion in the critically ill: erythropoietin. *Critical care medicine*. 2006;34(5 Suppl):S160-169.
25. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;139(3):621-626; discussion 626-627.
26. Silver M, Corwin MJ, Bazan A, Gettinger A, Enny C, Corwin HL, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2006 Sep;34(9):2310-6.
27. French CJ, Glassford NJ, Gantner D, et al. Erythropoiesis-stimulating Agents in Critically Ill Trauma Patients: A Systematic Review and Meta- analysis. *Annals of surgery*. 2017;265(1):54-62.
28. Cho BC, Serini J, Zorrilla-Vaca A, et al. Impact of Preoperative Erythropoietin on Allogeneic Blood Transfusions in Surgical Patients: Results From a Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*. 2019;128(5):981-992.
29. Posluszny JA, Jr., Napolitano LM. How do we treat life-threatening anemia in a Jehovah's Witness patient? *Transfusion*. 2014;54(12):3026- 3034.
30. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM, et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2019 Jun 1;393(10187):2201-2212.
31. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood advances*. 2019;3(8):1197-1210.
32. Li X, Yan Z, Kong D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the management of cancer patients with anemia: a meta-analysis. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2014;26(3):268-276.
33. Chaidos A, Makis A, Hatzimichael E, et al. Treatment of beta-thalassemia patients with recombinant human erythropoietin: effect on transfusion requirements and soluble adhesion molecules. *Acta haematologica*. 2004;111(4):189-195.
34. Bachir D, Galacteros F. [Potential alternatives to erythrocyte transfusion in hemoglobinopathies: hydroxyurea (HU), erythropoietin (EPO), butyrate derivatives, blood substitutes]. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*. 1994;1(1):35-39.
35. Eckardt KU. Anaemia of critical illness-- implications for understanding and treating rHuEPO resistance. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17 Suppl 5:48-55.
36. Adamu B, Ma'aji SM, Erwin PJ, Tleyjeh IM. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Androgens versus Erythropoietin for Anaemia of Chronic Kidney Disease: Implications for Developing Countries. *International journal of nephrology*. 2012;2012:580437.
37. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *The New England journal of medicine*. 1998;339(9):578- 583.
38. Stohlwetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood*. 2000;95(9):2983-2989.

39. Druke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16 Suppl 7:25-28.
40. Yasmeen BH, Chowdhury MA, Hoque MM, Hossain MM, Jahan R, Akhtar S. Effect of short-term recombinant human erythropoietin therapy in the prevention of anemia of prematurity in very low birth weight neonates. *Bangladesh Medical Research Council bulletin*. 2012;38(3):119-123.
41. Woo da E, Lee JM, Kim YK, Park YH. Recombinant Human Erythropoietin Therapy for a Jehovah's Witness Child With Severe Anemia due to Hemolytic-Uremic Syndrome. *Korean journal of pediatrics*. 2016;59(2):100-103.
42. El-Lahony DM, Saleh NY, Habib MS, Shehata MA, El-Hawy MA. The role of recombinant Human erythropoietin in neonatal anemia.
 - a. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2020;13(3):147-151.
43. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(5):661-665.
44. Naran S, Cladis F, Fearon J, et al. Safety of preoperative erythropoietin in surgical calvarial remodeling: an 8-year retrospective review and analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Aug;130(2):305e-310e.
45. Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal iron deficiency: implications for mothers and infants. *Neonatology*. 2019; 115(3): 269-74.
46. Richards T, Breyman C, Brookes MJ, et al. Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. *Ann Med*. 2021; 53(1): 274-85.
47. James AH. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2021;138(4):663-674.
48. Breyman C, Honegger C, Hosli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296((6)):1229-1234.
49. Hansen R, Sommer VM, Pinborg A, et al. Intravenous ferric derisomaltose versus oral iron for persistent iron deficient pregnant women: a randomised controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Oct;308(4):1165-1173.
50. Breyman C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and Treatment of Iron-Deficiency Anaemia in Pregnancy and Postpartum. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2023;308(4):1165-1173
51. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron supplementation, response in iron-deficiency anemia: analysis of five trials. *Am J Med*. 2017; 130(8): 991 e1-991.e8.
52. Pavord S, Daru J, Prasanna N, Robinson S, Stanworth S, Girling J, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020; 188(6): 819-30.
53. Kaserer A, Castellucci C, Henckert D, et al. Patient Blood Management in Pregnancy. *Transfus Med Hemother*. 2023 Jan 6;50(3):245-255.
54. Krafft A, Bencaiova G, Breyman C. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone. *Fetal Diagn Ther*. 2009; 25(2): 239-45.
55. Krafft A, Breyman C. Haemoglobinopathy in pregnancy: diagnosis and treatment. *Curr Med Chem*. 2004; 11(21): 2903-9.
56. Breyman C, Visca E, Huch R, et al. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(4):662-7.
57. Sanchez-Gonzalez LR, Castro-Melendez SE, Angeles-Torres AC, et al. Efficacy and safety of adjuvant recombinant human erythropoietin and ferrous sulfate as treatment for iron deficiency anemia during the third trimester of pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;205:32-36.
58. Sifakis S, Angelakis E, Vardaki E, et al. Erythropoietin in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51(3):150-6.
59. Estemberg D, Biesiada P, Kowalska-Koprek U, et al. Use of alternative methods in the treatment of anemia in pregnant women - prospective observational study. *Ginekol Pol*. 2019;90(5):274-278.
60. Sienas L, Wong T, Collins R, et al. Contemporary uses of erythropoietin in pregnancy: a literature review. *Obstet Gynecol Surv*. 2013 Aug;68(8):594-602.
61. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9392):1255-1260.
62. Kaufner L, von Heymann C, Henkelmann A, Pace NL, Weibel S, Kranke P, et al. Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 13;8:CD012451.
63. Litton E, Latham P, Inman J, Luo J, Allan P. Safety and efficacy of erythropoiesis-stimulating agents in critically ill patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2019 Sep;45(9):1190-1199.

NOTA Medicamentos já incorporados na lista do SUS (Sistema Único de Saúde) pelo Ministério da Saúde - RENAME (Relação Nacional de Medicamentos)	
ANTES E DEPOIS DA CIRURGIA (PRÉ-OPERATÓRIO E PÓS-OPERATÓRIO)	
ERITROPOIETINA (ALFAEPOETINA)	RENAME páginas 46, 68, 120, 181, 182, 183, 185
SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO (NORIPURUM / SULFATO FERROSO)	RENAME páginas 30, 55, 70, 71, 160, 169
ÁCIDO FÓLICO	RENAME páginas 17, 68, 117
VITAMINA B12 (MICRONUTRIENTES)	RENAME páginas 37, 109, 154
CARBOXIMALTOSE FÉRRICA	PORTARIA SECTIS/MS Nº 20, DE 10 DE MAIO DE 2023



Acesse: <https://pbm.unifesp.br>

MANEJO DE SANGRAMENTO

- 1 PROTOCOLO COM HEMOSTÁTICOS SISTÊMICOS
- 2 PROTOCOLO COM HEMOSTÁTICOS TÓPICOS
- 3 MANEJO DE SANGRAMENTO EM CONDIÇÕES ESPECIAIS
- 4 ESTRATÉGIAS DE CONSERVAÇÃO DE SANGUE
- 5 HEMORRAGIA AGUDA E CHOQUE

AUTOR

Prof. Dr. Antonio Alceu dos Santos

CRM - SP 94077

Programa de Pós-graduação (PPG) em Medicina: Hematologia e Oncologia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

COLABORADORES

Profa. Dra. Maria Stella Figueiredo

CRM - SP 44403

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Melca Maria Oliveira Barros

CRM SP - 93165

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Nelson Americo Hossne Júnior

CRM SP – 97287

Disciplina de Cirurgia Cardiovascular
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Manoel Antonio de Paiva Neto

CRM SP - 92048

Disciplina de Neurocirurgia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Ítalo Capraro Suriano

CRM SP - 44903

Disciplina de Neurocirurgia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Rita de Cássia Rodrigues

CRM SP – 38165

Disciplina de Anestesiologia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Isabel Cristina Céspedes

Disciplina de Genética

Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Carlos Eduardo Panfilio

PPG Medicina: Hematologia e Oncologia

Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Fernanda Chohfi Atallah

CRM SP – 138872

Disciplina de Medicina Intensiva
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Bárbara Burza Benini

CRM SP – 115502

Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

APOIO INSTITUCIONAL DA DIRETORIA CLÍNICA - HOSPITAL SÃO PAULO / UNIFESP

MANEJO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS E ANTICOAGULANTES ¹⁻⁹

ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO	Risco de sangramento (suspensão)	
	BAIXO	MODERADO/ALTO
Ácido Acetil Salicílico (AAS)	Manter	Suspender 7 dias na prevenção primária ou no paciente de baixo risco cardiovascular. Manter na prevenção secundária.
Clopidogrel	Manter	5 - 7 dias
Ticlopidina	Manter	5 - 10 dias
Ticagrelor	Manter	5 - 7 dias
Prasugel	Manter	7 - 10 dias
Cangrelor	Manter	3 horas
Abciximab	Manter	24 - 48 horas
Eptifibatide	Manter	4 - 8 horas
Tirofiban	Manter	4 - 8 horas
Cilostazol	Manter	48 horas
Dipiridamol	Manter	24 horas
AAS + Anticoagulante oral + inibidores GPIIb/IIIa (síndromes coronarianas agudas)	Manter AAS	De acordo com recomendações da especialidade.
Dupla antiagregação plaquetária (DAPT): cirurgias eletivas	Manter	Manter DAPT se: Stent bare metal ≤ 1 mês; Stent farmacológico ≤ 3 meses (se possível adiar cirurgia).
		Manter somente AAS se: Stent bare metal >1 mês; Stent farmacológico > 3 meses.
Dupla antiagregação plaquetária (DAPT): cirurgias de urgência	Manter	Manter AAS e suspender o antiagregante de acordo com recomendações da especialidade.

ANTICOAGULANTE	Risco de sangramento (tempo de suspensão)		FUNÇÃO RENAL (Clearance de Creatinina)
	BAIXO	MODERADO/ALTO	
Varfarina	5 dias + INR < 1,5		
Femprocumonas	5 dias		
Rivaroxabana	24 horas	48 horas	> 50 ml/min
	36 horas	72 horas	30 - 50 ml/min
	48 horas	96 horas	< 30 ml/min
Apixabana	24 horas	48 horas	> 50 ml/min
	36 horas	72 horas	30 - 50 ml/min
Edoxabana	24 horas	24 - 72 horas	15 - 50 ml/min
Dabigatran*	24 horas	48 - 72 horas	> 50ml/min
	48 horas	96 horas	30 - 50 ml/min
	4 dias	4 - 6 dias	< 30 ml/min
Heparina Não Fracionada SC, profilática, baixa dose (< 15.000 U/dia)	4-6 horas	6 horas	
Heparina Não Fracionada SC, profilática, alta dose (15.000 a 20.000 U/dia)	12 horas		
Heparina Não Fracionada SC, dose terapêutica (> 20.000 U/dia)	24 horas		
Heparina Não Fracionada IV	4 - 6 horas (verificar se coagulação normal)		
Heparina de baixo peso molecular (enoxaparina/nadroparin)	Dose profilática: 12 horas		
	Dose terapêutica: 24 horas		
Fondaparinux	24 horas	24 - 42 horas	> 50 ml/min
	42 horas		30 - 50 ml/min

NOTAS

1. Pacientes em uso de anticoagulantes orais que realizam diálise: avaliar se o anticoagulante é dialisável de acordo com a modalidade para definir o melhor tempo de suspensão.
2. A reintrodução do anticoagulante e/ou antiagregante plaquetário irá depender das recomendações da especialidade, das particularidades de cada paciente e de sua evolução clínica e laboratorial.

1. PROTOCOLO COM HEMOSTÁTICOS SISTÊMICOS¹⁻²⁰

Os principais antifibrinolíticos são o ácido épsilon-aminocapróico (EACA) e o ácido tranexâmico (ATX), e ambos demonstram eficácia na redução da hemorragia e no uso de transfusão sanguínea em cirurgia cardíaca e não cardíaca. O ATX, por apresentar maior evidência científica de segurança e eficácia, está recomendado em todos os adultos submetidos à cirurgia com expectativa de perda sanguínea moderada (> 500 mL).

1. MANEJO DE SANGRAMENTO EM CIRURGIA CARDÍACA¹⁻⁵

1.1. ATX: dose de ataque de 10 a 30 mg/kg administrados a uma taxa não superior a 100 mg/minuto (geralmente durante 10 a 20 minutos), seguido de 2 a 16 mg/kg/hora. Alternativamente, outra opção é administrar uma dose de ataque única de 50 mg/kg.

1.2. EACA: dose inicial na indução de 200 mg (dose de teste durante 10 minutos), seguida de 9800 mg. Manutenção com 2 g/hora até ao encerramento da esternotomia. Segunda opção de protocolo: dose inicial na indução de 100 mg/kg + 5 g no início da circulação extracorpórea (CEC). Manutenção com 30 mg/kg/hora.

2. MANEJO DE SANGRAMENTO EM OUTRAS CIRURGIAS

2.1 CIRURGIA ORTOPÉDICA (artroplastia de quadril ou joelho)⁶⁻⁹

2.1.1 ATX: administrar em bolus 10-20 mg/kg (máximo de 1 g) pré-incisão a uma taxa que não exceda 100 mg/minuto (geralmente durante 10 a 20 minutos). Manutenção com 10-20 mg/kg por 3-12 horas. Se necessário, administrar uma terceira dose durante o pós-operatório.

2.1.2 EACA: dose de 10 g ao longo de 10 minutos no início da cimentação do implante.

2.2 CIRURGIA DE COLUNA¹⁰⁻¹²

2.2.1 ATX: administrar 10-20 mg/kg pré-incisão a uma taxa não superior a 100 mg/minuto (geralmente durante 10 a 20 minutos). Manutenção: 2 mg/kg/hora em infusão contínua pelo restante da cirurgia; interromper ao final do procedimento.

2.2.2 EACA: bolus de 100 mg/kg durante 15 minutos antes da incisão. Manutenção 10 mg/kg/hora durante a cirurgia.

2.3 HEMORRAGIA PÓS-PARTO¹³

2.3.1 ATX: 1 g durante 10 a 20 minutos administrado dentro de 3 horas após o parto vaginal ou cesariana. Se o sangramento continuar após 30 minutos, a dose pode ser repetida em conjunto com uma reavaliação completa da causa do sangramento contínuo ou recorrente.

2.4 HEMORRAGIA SUBARACNOÍDEA, PREVENÇÃO DE RESSANGRAMENTO ANEURISMÁTICO PRECOCE^{14,15}

2.4.1 ATX: 1 g durante 10 minutos imediatamente após o diagnóstico, seguido de 1 g a cada 6 horas por no máximo 72 horas. Se sangramento persistente, administrar dose adicional de 1 g, seguido de 1 g durante 8 horas em infusão contínua, por não mais que 36 horas.

2.4.2 EACA: bolus de 5-10 g na emergência ou durante o transporte. Manutenção com 2 g/hora até o procedimento endovascular (durante 72 horas no máximo).

2.5 HEMORRAGIA ASSOCIADA A TRAUMA¹⁶⁻²⁰

2.5.1 ATX: dose de ataque de 1 g durante 10 minutos, iniciado dentro de 3 horas após a lesão, seguido de 1 g durante as próximas 8 horas em infusão contínua.

IMPORTANTE: Ajustes de doses de ATX recomendada de acordo com a função renal²

- A. Creatinina 1,6 a 3,3 mg/dL: reduzir em 25% a infusão contínua de manutenção.
- B. Creatinina 3,3 a 6,6 mg/dL: reduzir em 50% a infusão contínua de manutenção.
- C. Creatinina > 6,6 mg/dL: reduzir em 75% a infusão contínua de manutenção.

MANEJO DE SANGRAMENTO

ALGORITMO PARA OTIMIZAR TERAPÊUTICA HEMOSTÁTICA NA VIGÊNCIA DE SANGRAMENTO MACIÇO

SEMPRE QUE POSSÍVEL CORRIGIR TODAS AS ANORMALIDADES RELACIONADAS AO SANGRAMENTO



NOTAS : 1. Os fármacos da ETAPA 1 e ETAPA 2 podem ser usados de forma isolada ou associados para aumentar o poder de formação do coágulo e controlar o sangramento.
2. **ABREVIACÕES E SÍMBOLOS:** CEC: Circulação Extracorpórea; ISS: Injury Severity Score (Trauma); RNI: Relação Normatizada Internacional; TTPa: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; TCA: Tempo de Coagulação Ativada.

GUIA FARMACÊUTICO DOS HEMOSTÁTICOS

DOSE, DILUIÇÃO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ÁCIDO TRANEXÂMICO (ATX): 50-100 mg/kg via IV. Pode ser administrado sem diluição (até 10 ampolas); nesse caso, deve ser administrado lentamente (1 mL/min). Em caso de diluição (SF 0,9% ou SG 5%, 25 a 250 mL) deve ser administrado em 30 minutos. Pediatria: 10 mg/kg, 2 a 3 vezes/dia, sendo a dose máxima de 3000 mg/dia. Contraindicado em coagulação intravascular ativa e vasculopatia oclusiva aguda (na ausência de sangramento ativo e predomínio de eventos trombóticos).

SEGUNDA OPÇÃO AO ATX: ÁCIDO ÉPSILON-AMINOCAPRÓICO (EACA): 5 g, via IV, em 1h (diluídos em 250 mL de SF 0,9%), seguidos por uma infusão contínua de 1 g/h (diluídos em 50 mL) por 8h ou até cessar o sangramento. Dose máxima: 36 g/dia. Em sangramento grave pode ser administrado sem diluição. Pediatria: 100 a 200 mg/kg de peso, diariamente, divididos em três a quatro vezes. Insuficiência renal: reduzir a dose em torno de 20%.

Contraindicado na gravidez, aleitamento, na coagulação intravascular ativa e vasculopatia oclusiva aguda (na ausência de sangramento ativo e predomínio de eventos trombóticos).

CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO (CCP 4 fatores): 25-50 UI/kg via IV. Administrar via IV, com uma velocidade de infusão de 1 mL/min nos primeiros 10 minutos. Não exceder 8 mL/min. Contraindicado em vasculopatia oclusiva aguda e coagulação intravascular disseminada (na ausência de sangramento ativo e predomínio de eventos trombóticos). Na insuficiência hepática, literatura com dados insuficientes para utilização segura.

CONCENTRADO DE FIBRINOGÊNIO: 25-70 mg/kg via IV. Quando o nível de fibrinogênio é conhecido, a dose pode ser calculada pela seguinte fórmula: Dose (mg/kg) = [nível de fibrinogênio alvo (mg/dL) - nível de fibrinogênio mensurado (mg/dL)] dividido por 1,7; quando o nível de fibrinogênio não é conhecido pode ser utilizada a dose de 70 mg/kg. Administrar via IV lentamente (velocidade máxima 5 mL/min). Pediatria: 1 a 2 g via IV. Contraindicado em vasculopatia oclusiva aguda.

CRIOPRECIPITADO: 1,0-1,5 bolsa via IV por cada 10 kg de peso corpóreo para atingir nível de fibrinogênio hemostático de 100 mg/dL (reavaliando a cada 3-4 dias).

DESMOPRESSINA (DDAVP): 0,3 mcg/kg via IV, repetindo 1-2 vezes a intervalos de 6-12 horas. Diluir em 50 mL de SF 0,9 % e infundir via IV em 15-30 minutos. Pediatria: dose igual a de adulto (0,3 mcg/kg).

ELTROMBOPAGUE OLAMINA: 50-100 mg/dia VO por 14 dias. Se após 2 semanas de tratamento e plaquetas < 50.000/mm³, aumentar a dose diária em 25 mg para até o máximo de 100 mg/dia. Evitar uso na insuficiência hepática moderada a grave. Pediatria (acima de 6 anos): 50 mg/1 vez ao dia. Potencialmente útil na púrpura imunológica, mas são necessários mais dados para ser considerado como alternativa terapêutica.

IMUNOGLOBULINA HUMANA: 0,8-1,0 g/kg no 1º dia, podendo ser repetida no 3º dia ou então administrar 0,4 g/kg, diariamente, durante 2 a 5 dias. Iniciar com velocidade de 0,3 mL/kg/hora, se houver boa tolerância, aumentar gradualmente 0,5 mL/kg/hora a cada 30 minutos, até a taxa de infusão máxima de 4,8 mL/kg/hora. Se a diluição for necessária, utilizar SG 5%. Para obtenção de solução de imunoglobulina a 5%, diluir com volume igual da SG. Pediatria: 400-1000 mg/kg/dose 1 vez/dia por 2-5 dias. Uso em plaquetopenias de origem imunológica.

PROTAMINA: Dose de 1 mL (1mL = 1000 UI = 10mg) de protamina neutraliza 1000 UI de heparina. Recomenda-se não administrar mais de 1 mL de protamina, se a concentração de heparina não foi determinada. Como regra geral, pode-se utilizar uma dose de protamina que neutralize 50% da última dose de heparina. Administrar via IV lentamente (1 a 3 minutos). Máximo de 50 mg em 10 minutos. Pediatria: não há dados farmacocinéticos disponíveis para crianças, porém na prática utiliza-se mesma dose para adulto.

ROMIPLOSTIM: 4-10 mcg/kg via SC, semanalmente, com ajuste de dose baseada na contagem de plaquetas. Se plaquetas < 50.000/mm³, aumentar dose semanal em 1 mcg/kg. Administrar via SC com seringa de graduação de 0,01 mL devido ao volume muito pequeno. Sem diluição (reconstituição 0,72 mL de ABD) e concentração 500 mcg/mL. Pediatria: as doses ainda não foram estabelecidas em ensaios clínicos controlados. São necessários mais dados para ser considerado como alternativa terapêutica.

VITAMINA K (FITOMENADIONA): Diluir 10-20 mg (1-2 ampolas) em 20 mL de SF 0,9% e fazer via IV lentamente (velocidade de injeção: 1 mg/min). Repetir de 6/6 horas até a dose máxima de 50 mg/dia. Fitomenadiona injetável (solução) 10 mg/1 mL. Pediatria: dose 2-10 mg via IV.

Abreviações: ABD = água destilada; IV = intravenoso; SC = subcutâneo; SF = solução fisiológica; SG = solução de glicose; VO = via oral.

2. PROTOCOLO COM HEMOSTÁTICOS TÓPICOS ¹⁻¹²

A escolha do agente hemostático tópico apropriado depende do tipo de cirurgia, do potencial alto ou baixo de sangramento, do local da hemorragia e das preferências do cirurgião.

AGENTES ABSORVÍVEIS

1. Celulose oxidada regenerada (Surgicel Original[®], Surgicel Nu-Knit[®], Surgicel Fibrillar[®], Interceed[®], Gelitacel[®]): atuam absorvendo o sangue, formando um gel que auxilia na coagulação. Sua absorção gradual facilita a cicatrização.
2. Gelatinas (Surgifoam[®], Gelfoam[®], Gelfilm[®], Gelita-spon[®], Geli putty[®], FloSeal[®]; Surgiflo[®]): promovem a hemostasia absorvendo o sangue, auxiliando na coagulação. O FloSeal[®], por exemplo, é uma combinação de matriz de gelatina e trombina.
3. Colágeno microfibrilar (Instat[®], Helitene[®], Helistat[®], Avitene[®], Avitene flour[®], Avitene Ultrafoam[®], EndoAvitene[®], Avitene Ultrawrap[®]): promove a hemostasia por meio de sua capacidade de atrair plaquetas e estimular a coagulação.

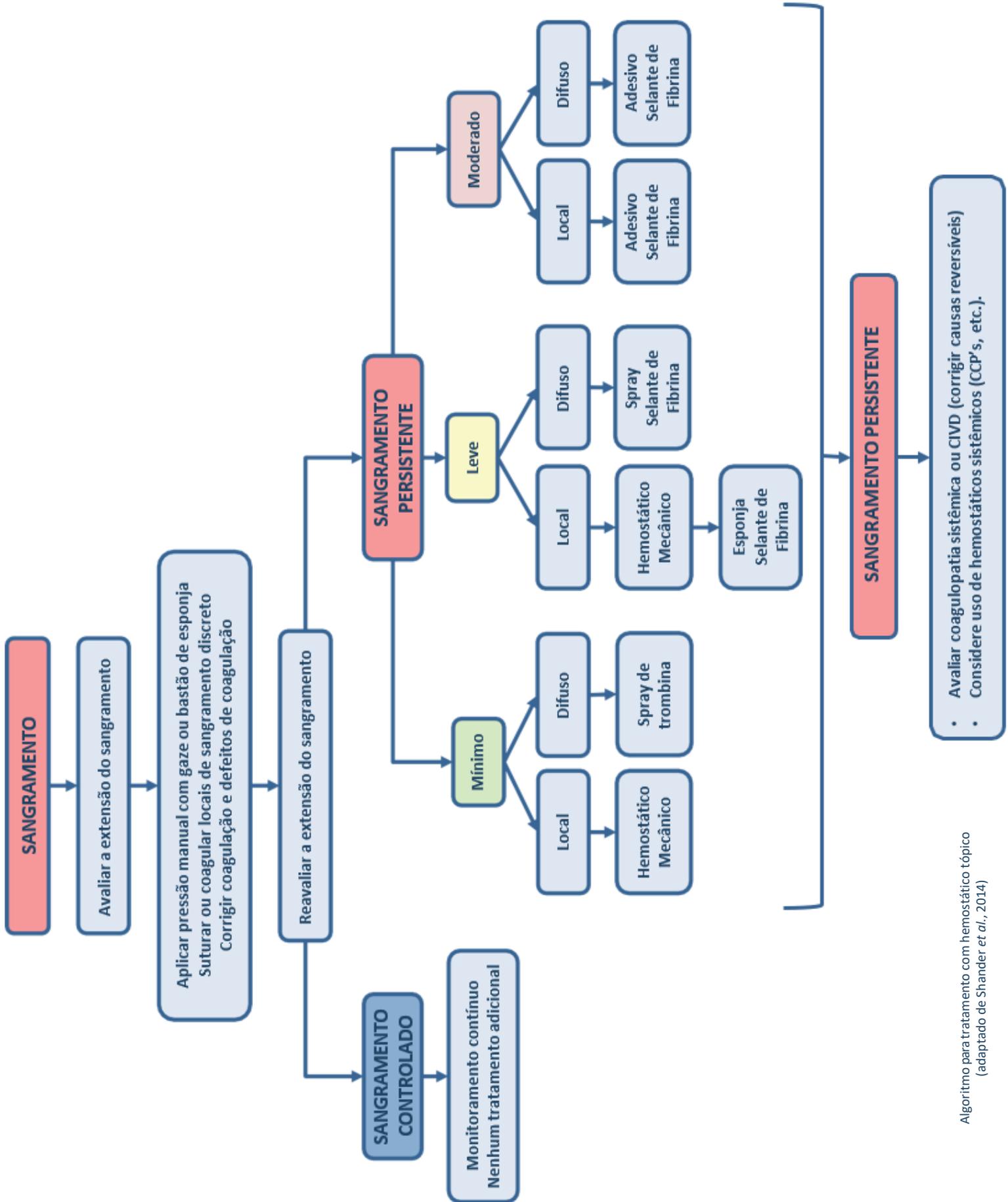
AGENTES BIOLÓGICOS

1. Selantes de fibrina (Evicel[®], Tisseal[®], Crosseal[®], Quixil[®]): são compostos formados por fibrina e trombina e promovem hemostasia por formar uma matriz semelhante a uma teia que promove a coagulação. Eficazes em cirurgias vasculares e em locais onde a sutura não é apropriada.
2. Trombina tópica (Evithrom[®], Recothrom[®], Thrombin-JMI[®]): função de converter o fibrinogênio em fibrina, promovendo a formação de coágulos. Pode ser usada em associação com outros selantes de fibrina.

AGENTES SINTÉTICOS

1. Adesivo de glutaraldeído e albumina bovina (BioGlue[®]): trata-se de um adesivo cirúrgico que adere a tecidos e vasos sanguíneos, selando-os de forma eficaz. Utilizado em cirurgias cardíacas.
2. Adesivos de cianoacrilato (Dermabond[®], Omnex[®]): são usados principalmente para fechar incisões cutâneas, evitando em algumas situações a necessidade de suturas.
3. Polietilenoglicol (CoSeal[®]): usado em cirurgias cardíacas e vasculares, por prevenir sangramento em anastomoses e suturas.

NOTA: Os nomes comerciais citados servem apenas para facilitar o entendimento e aplicabilidade na prática médica, sem haver qualquer conflito de interesse.



Algoritmo para tratamento com hemostático tópico
(adaptado de Shander et al., 2014)

2. PROTOCOLO COM HEMOSTÁTICOS TÓPICOS ¹⁻¹²

PROTOCOLO COM HEMOSTÁTICOS TÓPICOS EM CIRURGIA CARDÍACA

- Hemostáticos tópicos desempenham um papel fundamental no manejo de sangramento em cirurgia cardíaca.
- Hemostáticos de ação direta, contendo trombina, aceleram a conversão de fibrinogênio em fibrina, promovendo a formação rápida de um coágulo estável.
- Hemostáticos de ação passiva (géis, esponjas e ligaduras absorvíveis) funcionam criando uma matriz ou barreira mecânica, por promover a agregação plaquetária local, proporcionando um suporte físico para a formação de coágulos e hemostasia eficaz.

VANTAGENS DA HEMOSTASIA TÓPICA EM CIRURGIA CARDÍACA:

- Eficácia comprovada em reduzir sangramento e minimizar transfusões de sangue alogênico.
- Auxilia no desfecho positivo para uma cirurgia segura e bem-sucedida.
- Minimiza o risco de complicações decorrentes de hemorragias.
- Acelera o processo de cicatrização.
- Eficaz em sangramentos difusos e persistentes.
- Permite melhor visualização de tecidos nobres pelo cirurgião.

PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES PARA USO (procedimentos com maior dificuldade de hemostasia):

1. Reoperações;
2. Troca valvar aórtica;
3. Correção de aneurisma de a. aorta torácica ascendente/crossa;
4. Correção de dissecação de a. aorta tipo A de Stanford;
5. Transplante cardíaco.

PROTOCOLO COM HEMOSTÁTICOS TÓPICOS EM NEUROCIRURGIA

- Hemostáticos tópicos têm eficácia comprovada em vários tipos de cirurgia de crânio e coluna.
- Hemostáticos tópicos em gel que combinam matriz de gelatina e trombina (Flo Seal®/ Surgiflo®), são eficazes em alcançar hemostasia em até 91% em neurocirurgia oncológica e 96% em cirurgia endonasal para lesões da região selar/supraselar.

VANTAGENS DA HEMOSTASIA TÓPICA EM NEUROCIRURGIA:

- Reduz perda sanguínea, complicações e tempo de internação hospitalar.
- Promove tamponamento do sangramento e formação de coágulo de fibrina no local da hemorragia.
- Eficaz em sangramentos difusos e persistentes onde é difícil localizar o ponto específico da hemorragia.
- Permite melhor visualização de tecidos nobres pelo cirurgião.

PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES PARA USO (procedimentos com maior dificuldade de hemostasia):

1. Hematoma subdural agudo;
2. Contusão cerebral;
3. Hematoma extradural com laceração de Seio Venoso;
4. AVC hemorrágico;
5. Cirurgias estendidas da região selar por via endonasal;
6. Tumores de base de crânio grandes/gigantes (maiores que 4 cm);
7. Tumores cerebrais malignos maiores que 4 cm de diâmetro.

3. MANEJO DO SANGRAMENTO EM CONDIÇÕES ESPECIAIS

3.1. SANGRAMENTO MAIOR POR ANTICOAGULANTES ORAIS (ANTÍDOTOS)¹⁻⁵

A. Dabigatrana: agente reversor → Idarucizumabe – administrar 5 g (2 frascos de 2,5 g/50 mL), via IV, com duas infusões consecutivas durante 5 a 10 minutos cada ou com uma injeção em bolus lentamente.

B. Rivaroxabana ou Apixabana: agente reversor → Andexanet Alfa – dois regimes de dosagem eficazes. Dose baixa: em bolus via IV de 400 mg seguido por infusão via IV de 4 mg/min por até 120 minutos. A dose baixa requer 4 frascos em bolus mais 5 frascos para infusão. Dose alta: em bolus via IV de 800 mg seguido por infusão via IV de 8 mg/min por até 120 minutos. Uma dose alta requer 8 frascos em bolus mais 10 frascos para infusão. As doses em bolus são direcionadas a 30 mg/min, seguidas 2 minutos depois por uma infusão.

C. Antagonista da vitamina K: dose de 25 UI/kg de concentrado do complexo protombínico (CCP 4 fatores) + Vitamina K (Fitomenadiona) 10-20 mg via IV (máximo 50 mg/dia) é eficaz para atingir um INR alvo de 1,5.

3.2. SANGRAMENTO POR VARIZES DE ESÔFAGO (ESCOLHER ALTERNATIVA A, B ou C)¹⁻⁵

A. Terlipressina: 2 mg a cada 4 horas durante as primeiras 48 horas, seguido por 1 mg a cada 4 horas.

B. Somatostatina: infusão contínua de 250 mcg/h (que pode ser aumentada até 500 mcg/h) com um bolus inicial de 250 mcg.

C. Octreotide: infusão contínua de 50 mcg/h com bolus inicial de 50 mcg.

NOTAS: 1. Um bolus de somatostatina ou de octreotide pode ser administrado novamente se o sangramento continuar.

2. As drogas vasoativas devem ser usadas por 5 dias.

3. Não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal e hepática.

3.3. SANGRAMENTO UTERINO (PÓS-PARTO)^{1,2}

Estratégia obstétrica:

- Compressão bimanual.
- Reinserção de útero invertido.
- Tamponamento.
- Tamponar com balão intrauterino.
- Sutura de compressão uterina.
- Embolização de artéria uterina.
- Ligadura de artéria uterina.
- Ligadura da artéria ilíaca interna.

MEDICAMENTOS: 1. Ocitocina injetável 5 UI/mL - ampola 1 mL. Diluir cada ampola em 500 mL de SG 5% ou SF 0,9% e infundir via IV a uma velocidade máxima de 20 miliunidades/min (40 gotas/min). Não necessita de ajuste de dose na insuficiência renal e hepática.

2. Estrogênios conjugados: dose 20-120 mg/dia via IV em doses divididas.

NOTA: Na hemorragia maciça associar hemostáticos descritos neste protocolo.

3.4. SANGRAMENTO MENSTRUAL¹

Depo-medroxiprogesterona 150 mg por via intramuscular combinada com 3 dias de acetato de medroxiprogesterona oral 20 mg a cada 8 horas por 9 doses. Está contraindicado na gravidez. Avaliar risco do uso se evento trombótico prévio. Na hemorragia maciça associar hemostáticos descritos neste protocolo.

3.5. COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (CIVD):^{1,2}

DEFINIÇÃO

Condição clínica caracterizada pela ativação sistêmica da coagulação sanguínea, com ativação e consumo dos fatores de coagulação, e consequente trombose de pequenos e médios vasos, podendo ocasionar disfunção orgânica e sangramentos.

RECOMENDAÇÃO

Reverter com urgência a doença causadora ou o processo desencadeador da coagulopatia.

3. MANEJO DO SANGRAMENTO EM CONDIÇÕES ESPECIAIS

ETIOLOGIA

- Infecções
- Traumas
- Doenças obstétricas
- Neoplasias sólidas e hematológicas
- Doenças hepáticas

EXAMES

- Hemograma
- TAP (RNI)
- TTPa
- Fibrinogênio
- D-dímeros

TABELA COM ESCORE DIAGNÓSTICO DE CIVD (International Society on Thrombosis and Haemostasis):				
PONTOS	0	1	2	3
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	> 100	100-50	< 50	
D-dímeros ($\mu\text{g/l}$)	< 1000	1000-2000	2001-3000	> 3000
INR	< 1,17	1,17-1,75	> 1,75	
Fibrinogênio (mg/dL)	≥ 100	< 100		
se ≥ 5 pontos: CIVD				

TRATAMENTO

- Se houver ausência de sangramento ativo e predomínio de eventos trombóticos: iniciar a heparinização plena.
- Se houver sangramento ativo ou alto risco para sangramento (plaquetas $< 20.000 \text{ mm}^3$, INR $> 1,5$ e/ou Fibrinogênio $< 150 \text{ mg/dl}$): considerar o uso concentrado de fibrinogênio.

3.6. SANGRAMENTO NÃO CONTROLADO E SEM CAUSA APARENTE (PRINCIPAIS MEDIDAS BASEADAS NOS PRINCÍPIOS DO PBM)¹⁻¹⁵

- Interromper a perda sanguínea o mais rápido possível usando quaisquer meios necessários (pressão direta, elevação, pontos de pressão, bandagens de compressão, torniquetes, tamponamento, cirurgia para controle de danos, coxim pélvico, fixação externa, etc.).
- Permitir hipotensão moderada (PAM de 50-65 mmHg), isto é, permitir pressão arterial no menor nível possível que mantenha a perfusão tecidual.
- Rápida reposição volêmica para otimizar o transporte de oxigênio, interromper o desenvolvimento de hipoperfusão tecidual e reduzir a incidência de falências orgânicas. Estudos sugerem que a proporção ideal de volume de cristalóide para sangue é de aproximadamente 2:1, e que a proporção ideal de coloide para sangue é de 1:1. Sempre que possível fazer uma hemodiluição mista (cristalóide + coloide), porém respeitando as proporções de cada expansor.
- Evitar medidas paliativas para não atrasar intervenções definitivas para cessar o sangramento.
- Usar métodos ou procedimentos menos invasivos para controlar o sangramento (angiográficos, farmacológicos, endoscópicos e outros enfoques multimodais, do tipo: posicionamento do paciente, fechamento temporário do ferimento no caso de sangramento não-cirúrgico, instrumentos cirúrgicos hemostáticos, normotermia/preservação da coagulação).
- Rápida investigação diagnóstica com ultrassonografia (USG), endoscopia digestiva alta (EDA), lavagem peritoneal diagnóstica (LPD), colonoscopia, tomografia ou angiotomografia computadorizada ou angiografia, para uma IMEDIATA INTERVENÇÃO cirúrgica e/ou embolização arterial ou venosa.
- Não adiar a hemostasia cirúrgica, mesmo que o paciente esteja anêmico, e esta intervenção deve ser simples, rápida e eficiente.
- Avaliar se o sangramento é localizado no pós-cirúrgico ou trauma (hemostasia cirúrgica incompleta devido a um vaso não ligado ou uma lesão arterial incontrolada/não reconhecida).

3. MANEJO DO SANGRAMENTO EM CONDIÇÕES ESPECIAIS

- Avaliar se o sangramento é devido a defeitos sistêmicos de coagulação: trombocitopenia, plaquetopenia, fibrinólise excessiva, diluição de fatores da coagulação, anticoagulação excessiva, neutralização inadequada da heparina, coagulação intravascular disseminada, deficiências congênitas (proteína C, proteína S, fator V de Leiden).
- Realizar hemostasia com DOSES EFICAZES dos AGENTES FARMACOLÓGICOS, conforme ALGORITMO descrito neste PROTOCOLO.
- Sempre considerar uso de agentes farmacológicos que aumentam o poder de formação de coágulos (concentrado de complexo protrombínico, concentrado de fibrinogênio).

4. ESTRATÉGIAS DE CONSERVAÇÃO DE SANGUE

☆ MELHOR SANGUE PARA TRANSFUSÃO

PRÓPRIO SANGUE DO PACIENTE

4.1 MÁQUINA DE RECUPERAÇÃO INTRA E PÓS-OPERATÓRIA DE SANGUE¹⁻¹⁹

DEFINIÇÃO

- Consiste na recuperação de sangue do paciente no local da hemorragia ou campo cirúrgico (intraoperatório e/ou pós-operatório imediato), processando-o e preparando-o para retorno seguro à circulação do próprio paciente.
- O sangue autólogo recuperado é lavado, filtrado e reinfundido no paciente (evitando reações ao tecido sanguíneo de outro indivíduo), portanto eliminando e/ou reduzindo riscos de reações alérgicas, inflamatórias e imunológicas.
- Com o processamento são removidos: restos de fibrina circulante, medicamentos dissolvidos no sangue, debris, microagregados, hemoglobina livre, fatores pro-coagulantes e o anticoagulante (heparina) usado no processo de aspiração do sangue do campo cirúrgico.

VANTAGENS

- Técnica segura e eficaz.
- Permite recuperar até 90% das hemácias perdidas durante a cirurgia.
- As hemácias recuperadas preservam a morfologia e o transporte de oxigênio.
- Imediata disponibilidade de sangue fresco (sangue autólogo), pronto para o uso.
- Previne reações transfusionais, como TRIM (*transfusion-related immunomodulation*), TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) e TACO (*transfusion-associated circulatory overload*).
- Reduz risco de transmissão de doenças infectocontagiosas.
- Elimina risco de incompatibilidade ABO.
- Elimina a doença Enxerto vs Hospedeiro
- Tem impacto positivo nos desfechos pós-operatórios por reduzir o risco de infecção e tempo de permanência hospitalar.
- Reduz em até 50% a utilização de sangue alogênico.
- Diminui a demanda por sangue alogênico (doador).
- Boa relação custo/benefício quando bem indicada.
- Opção em caso de recusa do paciente por sangue alogênico, de grupos sanguíneos raros e pacientes sensibilizados.

4. ESTRATÉGIAS DE CONSERVAÇÃO DE SANGUE

INDICAÇÕES

- Perda estimada de sangue > 1.000 ml (ou > 20% do volume total de sangue calculado) em pacientes adultos ou crianças com peso >10 kg. Em cirurgia cardíaca tem sido usado em crianças com peso < 10 kg. Estar alerta para uso quando a perda de sangue estimada for > 500 ml com possibilidade de sangramento significativo.
- Pacientes com anemia pré-operatória submetidos a cirurgias com alto risco de sangramento.
- Pacientes de grupo sanguíneo raro, sensibilizados com anticorpos específicos por transfusões anteriores e/ou histórico de reação transfusional com possibilidade de sangramento significativo.
- Pacientes que recusam a utilização de sangue alogênico por qualquer natureza e possibilidade de sangramento significativo.

CIRURGIAS DE MAIOR RELEVÂNCIA PARA RECUPERAÇÃO INTRAOPERATÓRIA DE SANGUE

- **Cirurgia Cardiovascular:** revascularização do miocárdio (com uso de circulação extracorpórea), trocas de valva, aneurismas da aorta.
- **Cirurgia Torácica:** lobectomia ou segmentectomia pulmonar.
- **Neurocirurgia:** cirurgias complexas de crânio e artrodeses de coluna com alto risco de sangramento.
- **Cirurgia Ortopédica:** cirurgias extensas de coluna vertebral (escoliose e artrodese), artroplastia total de quadril ou joelho, revisão de artroplastias.
- **Cirurgias do Trato Gastrointestinal:** esofagectomia, colectomia, esplenectomia, hepatectomia, segmentectomia e outras cirurgias extensas ou reoperações.
- **Cirurgia Urológica:** prostatectomia radical, cistectomia.
- **Obstetrícia:** gestante com anemia significativa antes da cirurgia, acretismo placentário, histerectomia.
- **Cirurgia Pediátrica:** cirurgias complexas com alto risco de sangramento.
- **Transplantes:** de órgãos sólidos.
- **Reoperações:** cirurgias graves e complexas com moderado/alto risco de sangramento;
- **Outras:** perda massiva de sangue inesperada.

CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS

A literatura atual tem evidenciado que a recuperação intraoperatória de sangue traz mais benefícios do que riscos, sendo assim os casos devem ser estudados individualmente e a decisão final cabe ao cirurgião/ anestesista/paciente.

- **Cirurgias oncológicas e cirurgias contaminadas (risco de disseminação de células malignas e/ou bactérias):**
 - Altamente recomendável a utilização de filtro de depleção de leucócitos antes da reinfusão do sangue recuperado.
 - Estes filtros demonstram ser eficientes na remoção de glóbulos brancos, células tumorais, líquido amniótico e microorganismos, aumentando a segurança do procedimento.
- **Campo cirúrgico com agentes farmacológicos:** agentes coagulantes (Avitene®, Surgicel®, Gelfoam®, Sugiflo®, etc.), soluções de irrigação (betadina, antibióticos para uso tópico), metilmetacrilato, iodopovidona, clorexidina e álcool etílico.
- **Campo cirúrgico com contaminantes:** urina, cimento ósseo, conteúdo intestinal, secreções infecciosas, líquido amniótico.
- **Hemoglobinopatias (anemia falciforme ou talassemia):** risco teórico aumentado de hemólise desencadeado pela hipóxia no reservatório coletor, porém, não há grandes ensaios clínicos para apoiar esta hipótese.
- **Miscelânea:** monóxido de carbono (fumaça de eletrocautério), catecolaminas (feocromocitoma), papaverina.

COMPLICAÇÕES

- Eventos adversos resultantes do processo da recuperação intraoperatória de sangue são extremamente raros, estimados em 0,027%.
- São complicações potenciais: hemólise não imune; embolia gasosa, reações transfusionais febris não hemolíticas; insuficiência renal, transfusão incorreta; contaminação com medicamentos, soluções de limpeza, e agentes infecciosos; lavagem incompleta levando à contaminação com leucócitos ativados, citocinas e outros microagregados.
- Coagulopatia: resultante do processo de lavagem de grandes volumes de sangue e da remoção de plaquetas e dos fatores de coagulação do sangue recuperado.

4. ESTRATÉGIAS DE CONSERVAÇÃO DE SANGUE

4.2 HEMODILUIÇÃO NORMOVOLÊMICA AGUDA (HNA)¹⁻¹⁴

DEFINIÇÃO

Técnica de conservação de sangue que implica em retirar em média de 1 a 4 bolsas (450 – 1800 mL) de sangue do paciente logo após a indução anestésica. Esse volume é substituído com expansores do plasma (cristaloides e/ou coloides), preferencialmente uma reposição mista, respeitando as proporções de cada expansor, para manter a normovolemia. Este sangue retirado fica à disposição da equipe de anestesia e/ou cirurgia para ser utilizado no momento mais apropriado, durante ou após o término da cirurgia.

RECOMENDAÇÃO

Cirurgias em pacientes adultos com hemoglobina (Hb) normal e possível sangramento com perda esperada superior a duas unidades de sangue (900 a 1000 mL). Em crianças avaliar individualmente.

VANTAGENS DA HNA

- Ausência de riscos relacionados a reações alérgicas, inflamatórias e imunológicas, como acontece com as transfusões de sangue alogênico.
- Imediata disponibilidade de sangue fresco (autólogo), propiciando ao paciente receber seu próprio sangue, com plaquetas e fatores de coagulação.
- Diminui a demanda por sangue alogênico (doador), por reduzir hemotransfusões.
- As hemácias retiradas contidas nas bolsas têm maior capacidade de transporte de oxigênio do que aquelas contidas nas bolsas estocadas nos bancos de sangue.
- Melhora a perfusão tecidual pela redução da viscosidade sanguínea causada pela hemodiluição, facilitando a liberação de oxigênio na microcirculação e apresentando menos complicações trombóticas.
- Técnica de baixo custo, visto que consiste basicamente na retirada de sangue e na infusão de cristaloides e/ou coloides para manter a normovolemia.
- Técnica segura e eficaz para adultos e crianças.
- Diminui o sangue perdido durante a cirurgia, visto que após a hemodiluição temos uma menor concentração de Hb circulante nos vasos sanguíneos.

CONTRAINDICAÇÕES

- Arritmia com instabilidade hemodinâmica.
- Infecção grave (sepse).

CUIDADOS ESPECIAIS COM O USO DE HNA

Avaliar os riscos e benefícios nas seguintes condições clínicas:

- Insuficiência cardíaca (fração de ejeção reduzida): dificuldade em aumentar o débito cardíaco (principal mecanismo compensatório para a anemia).
- Insuficiência renal: dificuldade em eliminar os fluidos administrados na hemodiluição.
- Anêmicos, hipovolêmicos e hipotensos antes do procedimento: a hemodiluição vai reduzir ainda mais os valores de hemoglobina.
- Hipotermia: a coagulação pode estar prejudicada e isso pode piorar ainda mais com a hemodiluição.
- Distúrbios da coagulação: a hemodiluição pode dificultar a hemostasia.
- Outras condições: angina instável, estenose aórtica severa, cirurgias de urgência, DPOC severa, hipertensão pulmonar severa, estenose carotídea grave (> 70%), hipoxemia ($\text{SaO}_2 < 90\%$ em ar ambiente), hemoglobinopatias, idade avançada.

5. HEMORRAGIA AGUDA E CHOQUE

10 PASSOS VITAIS BASEADOS NOS PRINCÍPIOS DO PBM

1º: Interromper imediatamente hemorragias externas e internas usando quaisquer meios necessários (pressão direta, elevação, pontos de pressão, bandagens de compressão, torniquetes, tamponamento, cirurgia para controle de danos, coxim pélvico, fixação externa, posição de Trendelenburg, etc.).

2º: Realizar reposição moderada de fluidos para manutenção da volemia. Regra prática: 1) Reposição cristaloides: para cada 1 mL de sangue perdido repor com 3 a 4 mL de cristaloides; 2) Reposição coloides: para cada 1 mL de sangue perdido repor com 1 mL com coloides, porém, devido a alterações na coagulação, não é benéfico repor mais de 1000 mL de coloides. O ideal é fazer a reposição mista de cristalóide e colóide. Por exemplo, se paciente perdeu cerca de 2000 mL de sangue, repor primeiro 1000 mL (1:1) de colóide e repor 2000 mL (2:1) de cristalóide. Exemplos de cristaloides: SF 0,9%, Ringer Lactato®, Plasma Lyte®; e de coloides: albumina, Voluven®, Volulyte®, Haemacel®, Gelafundin®.

3º: Permitir pressão arterial sistêmica no menor nível possível que mantenha a perfusão tecidual (PAM entre 50-60 mmHg).

4º: Acionar imediatamente a equipe cirúrgica (enfoque operatório inicial para controle rápido do sangramento) e fazer uso de máquina de recuperação intraoperatória de sangue.

5º: Usar sempre uma combinação de medidas mecânicas, cirúrgicas e farmacológicas para deter a perda sanguínea, seguindo as diretrizes de doses seguras e eficazes dos hemostáticos sistêmicos e tópicos deste protocolo.

6º: Reduzir o tempo no local e no setor de emergências, realizando controle simultâneo da hemorragia e reposição volêmica.

7º: Realizar investigação diagnóstica (ultrassom, EDA, tomografia e/ou arteriografia), que deem resultados rápidos, para uma IMEDIATA INTERVENÇÃO cirúrgica e/ou embolização arterial ou venosa.

8º: Otimizar a ventilação/oxigenação do paciente, ou seja, otimizar a entrega de oxigênio, por meio do OXIGÊNIO SUPLEMENTAR, aumentado a FiO_2 . Porém, deve-se sempre evitar ou reduzir os efeitos deletérios induzidos pela presença de hiperóxia ($PaO_2 \geq 120$ mmHg). Pode-se fazer isto por meio de cateteres nasais, máscaras faciais ou tendas de oxigênio. Porém, a maneira mais eficaz para otimizar a oxigenação e evitar isquemia tecidual é através da ventilação mecânica. Esta poderá ser do tipo não invasiva (CPAP ou BIPAP com máscara facial) ou invasiva (com tubo orotraqueal ou traqueostomia).

9º: Reduzir a demanda de oxigênio por parte do paciente, mediante o controle rigoroso da temperatura (preservar a normotermia de 36°C ou 96,8 graus Fahrenheit) e providenciando sedação/analgesia.

NOTA: A hipotermia (32-33°C) resulta em alterações no sistema de coagulação e piora ainda mais o sangramento, portanto, aquecer pacientes hipotérmicos (usar fluidos aquecidos) e resfriar pacientes febris.

10º: Iniciar imediata terapia com eritropoetina após controle do sangramento (utilizar doses de 300-1000 UI/kg/semana via IV ou SC, variando os intervalos entre doses) e ferro via IV, para diminuir o tempo de recuperação fisiológica da anemia.

PROTOCOLO ANÁLISE PRÉVIA

1. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:299S-339S.
2. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, et al. Perioperative management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J ThrombHaemost*. 2016;14:875-885.
3. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120:2954-2962.
4. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the perioperative management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/ surgical bleed risk and patient- specific thromboembolic risk. *J ThrombHaemost*. 2019;17:1966-1972.
5. Tan GM, Guinn NR, Frank SM, Shander A: Proceedings From the Society for Advancement of Blood Management Annual Meeting 2017: Management Dilemmas of the Surgical Patient-When Blood Is Not an Option. *Anesth. Analg*. 2019;128(1):144-151.
6. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative Management of Patients Taking Direct Oral Anticoagulants: A Review. *JAMA*. 2024 Aug 12. doi: 10.1001/jama.2024.12708. Epub ahead of print. PMID: 39133476.
7. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative Management of Anticoagulant and Antiplatelet Therapy. *NEJM Evid*. 2023 Jun;2(6):EVIDra2200322. doi: 10.1056/EVIDra2200322. Epub 2023 May 23.
8. Elenjickal EJ, Travlos CK, Marques P, Mavrakanas TA. Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2024;55(2):146-164. doi: 10.1159/000535546. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38035566; PMCID: PMC1099463.
9. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3826-3924.

PROTOCOLO COM HEMOSTÁTICOS SISTÊMICOS

1. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al; BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysineanalogues in high-risk cardiac surgery [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010;363(13):1290]. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2319-2331.
2. Nuttall GA, Gutierrez MC, Dewey JD, et al. A preliminary study of a new tranexamic acid dosing schedule for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(2):230-235.
3. Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2014;120(3):590-600.
4. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al; ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018;378(8):782]. *N Engl J Med*. 2017;376(2):136-148.
5. The effect of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on fibrinolysis and blood loss in patients undergoing primary, isolated coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. Greilich PE, Jessen ME, Satyanarayana N, Whitten CW, Nuttall GA, Beckham JM, Wall MH, Butterworth JF. *Anesth Analg*. 2009 Jul;109(1):15-24.
6. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. Tranexamic acid use in total joint arthroplasty: the clinical practice guidelines endorsed by the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *J Arthroplasty*. 2018b;33(10):3065-3069.
7. Erens GA, Walter B, Crowley M. Total hip arthroplasty. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Acessado em 12 de Dezembro, 2023.
8. Martin GM, Roe J. Total knee arthroplasty. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Acessado em 12 de Dezembro 2023.
9. Xiao C, Zhang S, Long N, Yu W, Jiang Y. Is intravenous tranexamic acid effective and safe during hip fracture surgery? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019;139(7):893-902.
10. Brown MJ. Anesthesia for elective spine surgery in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Acessado em 12 dezembro de 2023.
11. Lu VM, Ho YT, Nambiar M, Mobbs RJ, Phan K. The perioperative efficacy and safety of antifibrinolytics in adult spinal fusion surgery: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(16):E949-E958.
12. Wong J, El Beheiry H, Rampersaud YR, et al. Tranexamic acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery. *Anesth Analg*. 2008;107(5):1479-1486.
13. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2017;389(10084):2104]. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-2116.
14. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002;97(4):771-778.
15. Post R, Germans MR, Boogaarts HD, et al. Short-term tranexamic acid treatment reduces in-hospital mortality in aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage: a multicenter comparison study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211868.
16. Callum JL, Yeh CH, Petrosiak A, et al. A regional massive hemorrhage protocol developed through a modified Delphi technique. *CMAJ Open*. 2019;7(3):E546-E561.
17. CRASH-2 Trial Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
18. CRASH-2 Trial Collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9771):1096-1101, 1101.e1- e2.
19. CRASH-3 Trial Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2019;394(10210):1712]. *Lancet*. 2019;394(10210):1713-1723.
20. Galvagno S, McCunn M. Anesthesia for adult trauma patients. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Acessado em 10 dezembro de 2023.

GUIA FARMACÊUTICO DOS HEMOSTÁTICOS

ÁCIDO TRANEXÂMICO

1. Houston BL, Uminski K, Mutter T, et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Major Non-Cardiac Surgeries at High Risk for Transfusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev.* 2020;34(1):51-62.
2. CRASH-2 trial collaborators; Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;3;376(9734):23-32.
3. Heyns M, Knight P, Steve AK, Yeung JK. A Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2021;1;273(1):75-81.
4. Fischer K, Bodalbhay F, Awudi E, Surani S. Reversing Bleeding Associated With Antiplatelet Use: The Role of Tranexamic Acid. *Cureus.* 2020;7;12(9):e10290.
5. Gibbs VN, Champaneria R, Novak A, et al. Pharmacological interventions for the prevention of bleeding in people undergoing definitive fixation of hip, pelvis and long bone fractures: a systemic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 12. Art. No: CD013499.
6. Beverly A, Ong G, Wilkinson KL, et al. Drugs to reduce bleeding and transfusion in adults undergoing cardiac surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 9. Art. No: CD013427.
7. Lu F, Sun X, Wang W, et al. What is the ideal route of administration of tranexamic acid in total knee arthroplasty? A meta-analysis based on randomized controlled trials. *Ann Palliat Med.* 2021 Jan 15:apm-20-1857.
8. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg.* 2021 Apr 14:e210884. Online ahead of print.

CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO

1. Cappabianca G, Mariscalco G, Biancari F, et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Crit Care* 2016;20:5.
2. Roman M, Biancari F, Ahmed AB, et al. Prothrombin Complex Concentrate in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(4):1275-1283.
3. Biancari F, Ruggieri VG, Perrotti A, et al. Comparative Analysis of Prothrombin Complex Concentrate and Fresh Frozen Plasma in Coronary Surgery. *Heart Lung Circ.* 2019;28(12):1881-1887.

CONCENTRADO DE FIBRINOGENIO

1. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a highnormal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009;102:785-92.
2. Grottke O, Mallaiah S, Karkouti K, et al. Fibrinogen Supplementation and Its Indications. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(1):38-49.
3. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion.* 2014;54(5):1389-405; quiz 1388.
4. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg.* 2012;114(2):261-274.
5. Winearls J, Campbell D, Hurn C, et al. Fibrinogen in traumatic haemorrhage: A narrative review. *Injury.* 2016 Dec 26. pii: S0020-1383(16)30818-X.
6. Solomon C, Schöchl H, Hanke A, et al. N. Haemostatic therapy in coronary artery bypass graft patients with decreased platelet function: comparison of fibrinogen concentrate with allogeneic blood products. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72(2):121-8.
7. Girard T, Mortl M, Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27(3):267-274.
8. Glover NJ, Collis RE, Collins P. Fibrinogen concentrate use during major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2010;65:1229-30.

DESMOPRESSINA (DDAVP)

1. Furay EJ, Daley MJ, Satarasinghe P, et al. Desmopressin is a transfusion sparing option to reverse platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;88(1):80-6.
2. Wademan BH, Galvin SD. Desmopressin for reducing postoperative blood loss and transfusion requirements following cardiac surgery in adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18(3):360-70.
3. Spahn DR, Boullion B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;27;23(1):98.
4. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 270-382.
5. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology* 2008;109:1063-76.
6. Ozier Y, Bellamy L. Pharmacological agents: antifibrinolytics and desmopressin. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:107-19.

ELTROMBOPAGUE / ROMIPILOSTIM

1. Arnold DM, Heddle NM, Cook RJ, et al. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non-inferiority, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(9):e640-e648.
2. Kanno M, Onoda T, Meguro T, et al. Eltrombopag with i.v. immunoglobulin for safe splenectomy in refractory immune thrombocytopenia. *Pediatr Int.* 2018;60(2):191-192.
3. Qin YH, Zhou TB, Su LN, et al. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(8):713-21.
4. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol.* 2011;94(1):71-80.
5. Bussel JB, Hsieh L, Buchanan GR, et al. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(2):208-213.
6. Lombard FW, Popescu WM, Oprea AD, Kertai MD. Perioperative thrombocytopenia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021 Jun 1;34(3):335-344.
7. Khemichian S, Terrault NA. Thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46:682-692.

8. Saab S, Bernstein D, Hassanein T, et al. Treatment options for thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing a scheduled procedure. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54:503–511.
9. Lindquist I, Olson SR, Li A, et al. The efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing elective procedures: a systematic review and meta-analysis. *Platelets* 2021; 1–7.
10. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013; 98:10–23.
11. Marshall AL, Goodarzi K, Kuter DJ. Romiplostim in the management of the thrombocytopenic surgical patient. *Transfusion* 2015; 55:2505–2510.
12. Ramakrishna R, Rehman A, Ramakrishna S, et al. Use of romiplostim in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during perioperative period. *Intern Med J* 2015; 45:718–724.
13. Al-Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K, et al. Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018; 182:106–113.

PROTOCOLO COM HEMOSTÁTICOS TÓPICOS

1. Shander A, Kaplan LJ, Harris MT, Gross I, Nagarsheth NP, Nemeth J, Ozawa S, Riley JB, Ashton M, Ferraris VA. Topical hemostatic therapy in surgery: bridging the knowledge and practice gap. *J Am Coll Surg.* 2014 Sep;219(3):570-9.e4.
2. Pereira BM, Bortoto JB, Fraga GP. Topical hemostatic agents in surgery: review and prospects. *Rev Col Bras Cir.* 2018 18;45(5):e1900.
3. Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(2):CD004171.
4. Montroy J, Hutton B, Moodley P, Fergusson NA, et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 2018 Feb 19;S0887-7963(17)30151-7.
5. Juraj M, Jaroslav V, Gažová A, et al. Evaluation of efficacy and safety of systemic and topical intra-articular administration of tranexamic acid in primary unilateral total hip arthroplasty. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jul 2;100(26):e26565.
6. Levi M.M., Vink R., de Jonge E.: Management of bleeding disorders by prohemostatic therapy. *Int J Hematol.*, 2002; 76(Suppl 2): 139–144.
7. Cappabianca P, Esposito F, Esposito I, et al. Use of a thrombin-gelatin haemostatic matrix in endoscopic endonasal extended approaches: Technical note. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151:69-77.
8. Kamamoto D, Kanazawa T, Ishihara E, et al. Efficacy of a topical gelatin- thrombin hemostatic matrix, FLOSEAL®, in intracranial tumor resection. *Surg Neurol Int* 2020;11:16.
9. Brand, Yves, et al. "A Cost-Effective Delivery System for FloSeal During Endoscopic and Microscopic Brain Surgery." *World neurosurgery* 90 (2016): 492-495.
10. Samudrala S. Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. *AORN J.* 2008 Sep;88(3):S2-11
11. Ozawa S. Patient blood management: use of topical hemostatic and sealant agents. *AORN J.* 2013 Nov;98(5):461-78.
12. Huang L, Liu GL, Kaye AD, Liu H. Advances in Topical Hemostatic Agent Therapies: A Comprehensive Update. *Adv Ther.* 2020 Oct;37(10):4132-4148.

MANEJO DE SANGRAMENTO EM CONDIÇÕES ESPECIAIS

SANGRAMENTO MAIOR POR ANTICOAGULANTES ORAIS

1. Pollack CV, Jr, Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;114:198–205.
2. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016 Sep 22;375(12):1131-41.
3. Desmettre T, Dehours E, Samama CM, et al. Reversal of Vitamin K Antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: a French multicenter observational study (Optiplex) assessing the use of Prothrombin Complex Concentrate (PCC) in current clinical practice. *Care.* 2012 Oct 4;16(5):R185.
4. Appleby N, Groarke E, Crowley M, Wahab FA, et al. Reversal of warfarin anticoagulation using prothrombin complex concentrate at 25 IU kg⁻¹: results of the RAPID study. *Transfus Med.* 2017 Feb;27(1):66-71.
5. Varga C, Al-Touri S, Papadoukakis S, et al. The effectiveness and safety of fixed low-dose prothrombin complex concentrates in patients requiring urgent reversal of warfarin. *Transfusion.* 2013 Jul;53(7):1451-8; quiz 1450.

SANGRAMENTO POR VARIZES DE ESÔFAGO

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.* *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):406-460.
2. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014;60: 954–963.
3. De Franchis RBaveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–752.
4. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WPractice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver DiseasesPractice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922–938.
5. Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salih M, Abbas Z, Abid S, et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol* 2012;56:819–824.

SANGRAMENTO UTERINO

1. Annecke T, Geisenbergera T, Kurzl R, Penning R, Heindl B. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2010;21:95-100.
2. Santoso JT, Saunders BA, Grosshart K. Massive blood loss and transfusion in Obstetrics and Gynecology. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2005;60(12):827-37.

SANGRAMENTO MENSTRUAL

1. Ammerman SR, Nelson AL. A new progestogen-only medical therapy for outpatient management of acute, abnormal uterine bleeding: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Jun;208(6):499.e1-5

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (CIVD)

1. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327–30.
2. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, et al. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis: Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013, 11:761– 767.

SANGRAMENTO NÃO CONTROLADO E SEM CAUSA APARENTE

1. Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. *Br J Surg.* 2020;107(2):e26-e38.
2. Menkis AH, Martin J, Cheng DC, et al. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations (Phila).* 2012;7(4):229-41.
3. Santos AA, Silva JP, Silva LF, et al. Therapeutic options to minimize allogeneic blood transfusions and their adverse effects in cardiac surgery: A systematic review. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29(4):606-21.
4. Goobie SM, Gallagher T, Gross I, Shander A. Society for the advancement of blood management administrative and clinical standards for patient blood management programs. 4th edition (pediatric version). *Paediatr Anaesth.* 2019;29(3):231-236.
5. Gorlinger K, Weber CF. Algorithm for conventional coagulation management in cardiovascular surgery (2009). Disponível em: <http://www.essenerrunde.de/publikatio-nen.html>. 19/05/2010.
6. Schöhl H, Maegele M, Solomon C, et al. Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:15.
7. Carvalho M, Rodrigues A, Gomes M, et al. Interventional Algorithms for the Control of Coagulopathic Bleeding in Surgical, Trauma, and Postpartum Settings: Recommendations From the Share Network Group. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(2):121-37.
8. Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, et al. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(4 Suppl):S20-34.
9. Bannow BS, Konkle BA. Inherited Bleeding Disorders in the Obstetric Patient. *Transfus Med Rev.* 2018;32(4):237-243.
10. Bonhomme F, Boehlen F, Clergue F, de Moerloose P. Preoperative hemostatic assessment: a new and simple bleeding questionnaire. *Can J Anaesth.* 2016 Sep;63(9):1007-15.
11. Tan GM, Guinn NR, Frank SM, Shander A. Proceedings From the Society for Advancement of Blood Management Annual Meeting 2017: Management Dilemmas of the Surgical Patient-When Blood Is Not an Option. *Anesth Analg.* 2019;128(1):144-151.
12. Levy JH, Faraoni D, Spring JL, et al. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology.* 2013;118:1466-1474.
13. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40:182-212.
14. Krajewski mL, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg.* 2015 Jan;102(1):24-36.
15. Sun Z, Honar H, Sessler DI, Dalton JE, Yang D, Panjasawatwong K, Deroee AF, Salmasi V, Saager L, Kurz A. Intraoperative core temperature patterns, transfusion requirement, and hospital duration in patients warmed with forced air. *Anesthesiology.* 2015 Feb;122(2):276-85.

ESTRATÉGIAS DE CONSERVAÇÃO DE SANGUE

MÁQUINA DE RECUPERAÇÃO INTRA E PÓS-OPERATÓRIA DE SANGUE

1. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, et al. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia.* 2018 Sep;73(9):1141-1150.
2. Meybohm P, Choorapoikayil S, Wessels A, et al. Washed cell salvage in surgical patients: A review and meta-analysis of prospective randomized trials under PRISMA. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(17):e0640.
3. Golab HD, Scohy TV, de Long PL, et al. Intraoperative cell salvage in infants undergoing elective cardiac surgery: a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 354-9.
4. Santos AA, Silva JP, Fonseca L, Baumgratz JF. Heart retransplantation in children without the use of blood product. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(2):327-30.
5. Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2010 Oct;105(4):401-16.
6. Bowen RE, Gardner S, Scaduto AA, et al. Efficacy of intraoperative cell salvage systems in pediatric idiopathic scoliosis patients undergoing posterior spinal fusion with segmental spinal instrumentation. *Spine* 2010; 35: 246-51.
7. Esper SA, Waters JH. Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications. *Blood Transfus.* 2011 Apr; 9(2): 139-147.
8. Frietsch T, Steinbicker AU, Horn A, et al. Safety of Intraoperative Cell Salvage in Cancer Surgery: An Updated Meta-Analysis of the Current Literature. *Transfus Med Hemother.* 2022 May 11;49(3):143-157.
9. Waters JH, Yazer M, Chen YF, Kloke J. Blood salvage and cancer surgery: a meta-analysis of available studies. *Transfusion.* 2012 Oct;52(10):2167-73.
10. Wu WW, Zhang WY, Zhang WH, et al. Survival analysis of intraoperative blood salvage for patients with malignancy disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jul;98(27):e16040.
11. Han S, Kim G, Ko JS, et al. Safety of the Use of Blood Salvage and Autotransfusion During Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2016 Aug;264(2):339-43.
12. Oldhafer KJ, Stavrou GA, Donati M, et al. Extracorporeal tumor cell filtration during extended liver surgery: first clinical use of leukocyte depletion filters-case series. *World J Surg Oncol.* 2013 Jul 17;11:159.
13. Liang TB, Li JJ, Li DL, et al. Intraoperative blood salvage and leukocyte depletion during liver transplantation with bacterial contamination. *Clin Transplant.* 2010 Mar-Apr;24(2):265-72.
14. Waters JH, Tuohy MJ, Hobson DF, Procop G. Bacterial reduction by cell salvage washing and leukocyte depletion filtration. *Anesthesiology.* 2003 Sep;99(3):652-5
15. Fong J, Gurewitsch E, Kang HJ, et al. An analysis of transfusion practice and the role of intraoperative red blood cell salvage during cesarean delivery. *Anesth Analg* 2007; 104: 666-72.
16. Li MH, Yan LN, Wang SR. Autologous transfusion with modified total hepatic vascular exclusion for extracapsular resection of giant cavernous hemangioma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 43-8.
17. Kuppurao L, Wee M. Perioperative cell salvage. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 10, Issue 4, August 2010, Pages 104-108, <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkq017>.*
18. Carroll C, Young F. Intraoperative cell salvage. *BJA Educ.* 2021 Mar;21(3):95-101. doi: 10.1016/j.bjae.2020.11.007.
19. Kumar MM, Choksey F, Jones A, Carroll C, et al. Intraoperative cell salvage: a survey of UK practice. *Br J Anaesth.* 2024 May;132(5):995-997. doi: 10.1016/j.bja.2024.01.042. Epub 2024 Mar 12.

HEMODILUIÇÃO NORMOVOLÊMICA AGUDA (HNA)

1. Li S, Liu Y, Zhu Y. Effect of acute normovolemic hemodilution on coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 22 randomized trials. *Int J Surg*. 2020;83:131-139.
2. Kreimeier U, Messmer K. Perioperative hemodilution. *TransfusApher Sci*. 2002;27(1):59-72.
3. Oppitz PP, Stefani MA. Acute normovolemic hemodilution is safe in neurosurgery. *World Neurosurg*. 2013;79(5-6):719-24.
4. Harris WM, Treggiari MM, LeBlanc A, et al. Randomized Pilot Trial of Acute Normovolemic Hemodilution in Pediatric Cardiac Surgery Patients. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2020;11(4):452-458.
5. Crescini WM, Muralidaran A, Shen I, et al. The use of acute normovolemic hemodilution in paediatric cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018 Jul;62(6):756-764.
6. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology*. 1983;58(3):277-80.
7. Zhou X, Zhang C, Wang Y, et al. Preoperative Acute Normovolemic Hemodilution for Minimizing Allogeneic Blood Transfusion: A Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2015 Dec;121(6):1443-55.
8. Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, et al. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use. *J CardiothoracVascAnesth*. 2003;17(6):747-54.
9. Davies L, Brown TJ, Haynes S, et al. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2006 Nov;10(44):iii-iv, ix-x, 1-210.
10. Santos AA, Silva JP, Silva LF, Sousa AG, Piotto RF and Baumgratz JF. Therapeutic options to minimize allogeneic blood transfusions and their adverse effects in cardiac surgery: A systematic review *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29(4):606-21.
11. Shander A, Mark JB, Kleinman. *Surgical blood conservation: Acute normovolemic hemodilution*, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on August 01, 2021.).
12. Barile L, Fominskiy E, Di Tomasso N, et al. Acute Normovolemic Hemodilution Reduces Allogeneic Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *AnesthAnalg* 2017; 124: 743-52.).
13. Shander A, Brown J, Licker M, et al. Standards and Best Practice for Acute Normovolemic Hemodilution: Evidence-based Consensus Recommendations. *J CardiothoracVascAnesth*. 2020;34(7):1755-1760.
14. de Oliveira GS, Tenório SB, Cumino DO, et al. Acute normovolemic hemodilution in children submitted to posterior spinal fusion. *Rev Bras Anesthesiol*. 2004;54(1):84-90.



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Santos, Antonio Alceu dos
SAFE-PBM [livro eletrônico] : soluções avançadas
para facilitar a execução do PBM / Antonio Alceu dos
Santos. -- São Paulo : Ed. do Autor, 2024.
PDF

ISBN 978-65-01-23269-0

1. Farmacologia clínica - Guias, manuais, etc
2. Medicina e saúde 3. Sangue - Análise 4. Protocolos
médicos I. Título.

24-239360

CDD-610

Índices para catálogo sistemático:

1. Medicina e saúde 610

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

ISBN: 978-65-01-23269-0

CRB



9 786501 232690